

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG VON
HALOTHANE AUF DEN RATTENEMBRYO**

Hans-Georg Heinrich

1974

Aus der Anästhesieabteilung
(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
WIRKUNG VON HALOTHANE AUF DEN RATTENEMBRYO

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Georg Heinrich
aus
Breslau
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. A. Doenicke

Korreferent: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.5.1974



INHALTSVERZEICHNIS

BELEHRUNG

VERBODENES SPRACHGEBRAUCH

1. Bestimmung des Verbotungsgegenstandes
2. Verbotungsgegenstand

BELEHRUNG

1. Bestimmung des Verbotungsgegenstandes
2. Bestimmung der Verbotung und Verbotung
3. Verbotung des Tuns wegen der Tunsverbotung

NATURAL UND METAPHOR

1. Bestimmung des
2. Bestimmung des
3. Bestimmung des
4. Bestimmung des

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

UNTERSCHIEDLICHE BELEHRUNG

1. Bestimmung des
2. Bestimmung des
3. Bestimmung des
4. Bestimmung des
5. Bestimmung des
6. Bestimmung des
7. Bestimmung des
8. Bestimmung des
9. Bestimmung des
10. Bestimmung des
11. Bestimmung des
12. Bestimmung des
13. Bestimmung des
14. Bestimmung des
15. Bestimmung des
16. Bestimmung des
17. Bestimmung des
18. Bestimmung des
19. Bestimmung des
20. Bestimmung des
21. Bestimmung des
22. Bestimmung des
23. Bestimmung des
24. Bestimmung des
25. Bestimmung des
26. Bestimmung des
27. Bestimmung des
28. Bestimmung des
29. Bestimmung des
30. Bestimmung des
31. Bestimmung des
32. Bestimmung des
33. Bestimmung des
34. Bestimmung des
35. Bestimmung des
36. Bestimmung des
37. Bestimmung des
38. Bestimmung des
39. Bestimmung des
40. Bestimmung des
41. Bestimmung des
42. Bestimmung des
43. Bestimmung des
44. Bestimmung des
45. Bestimmung des
46. Bestimmung des
47. Bestimmung des
48. Bestimmung des
49. Bestimmung des
50. Bestimmung des
51. Bestimmung des
52. Bestimmung des
53. Bestimmung des
54. Bestimmung des
55. Bestimmung des
56. Bestimmung des
57. Bestimmung des
58. Bestimmung des
59. Bestimmung des
60. Bestimmung des
61. Bestimmung des
62. Bestimmung des
63. Bestimmung des
64. Bestimmung des
65. Bestimmung des
66. Bestimmung des
67. Bestimmung des
68. Bestimmung des
69. Bestimmung des
70. Bestimmung des
71. Bestimmung des
72. Bestimmung des
73. Bestimmung des
74. Bestimmung des
75. Bestimmung des
76. Bestimmung des
77. Bestimmung des
78. Bestimmung des
79. Bestimmung des
80. Bestimmung des
81. Bestimmung des
82. Bestimmung des
83. Bestimmung des
84. Bestimmung des
85. Bestimmung des
86. Bestimmung des
87. Bestimmung des
88. Bestimmung des
89. Bestimmung des
90. Bestimmung des
91. Bestimmung des
92. Bestimmung des
93. Bestimmung des
94. Bestimmung des
95. Bestimmung des
96. Bestimmung des
97. Bestimmung des
98. Bestimmung des
99. Bestimmung des
100. Bestimmung des

VERBODENES SPRACHGEBRAUCH

VERBODENES

VERBODENES

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
VERSUCHSPROGRAMM	
a. Begründung des Versuchsprogramms	3
b. Versuchsanordnung	4
HALOTHANE	
a. chemische und physikalische Eigenschaften	7
b. Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung	8
c. Verhalten der Tiere während der Halothanenarkose	9
MATERIAL UND METHODE	
a. Haltungsbedingungen der Tiere	10
b. Aufbereitung der Feten zur mikroskopischen Untersuchung	10
c. mikroskopische Untersuchung	11
UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	
1. Fetengewichte	12
2. Fetenlänge	13
3. Resorptionen in % pro Implantationsstellen	14
4. Einfluß des Versuchs auf das Gewicht der Muttertiere	15
5. Abortive Wirkung von Halothane	19
6. Anomalien	25
a) Wirbelanomalien	25
b) Rippenanomalien	29
c) Anomalienquote	31
GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN DER VERSUCHSERGEBNISSE	34
DISKUSSION	41
ZUSAMMENFASSUNG	53

ANHANG

TABELLEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNGEN

1. Fetengewichte	Tabelle	1
2. Fetenlänge		2
3. Resorptionen		3
4. Einfluß des Versuchs auf das Gewicht des Muttertieres		4-18
5. Abortive Wirkung von Halothane		19-25
6. Anomalien		
a) Wirbelanomalien		26-36
b) Rippenanomalien		37-46
c) Skelettanomalien		47-57
d) Anomalienquote		58-64

LITERATURVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN

Mittelw.	= Mittelwert
Abw.	= Standardabweichung
Fig.	= Figur
Tab.	= Tabelle
t	= tags (Versuchszeit 8 ⁰⁰ - 20 ⁰⁰)
n	= nachts (Versuchszeit 20 ⁰⁰ - 8 ⁰⁰)
6t	= der Versuch wurde am 6. Schwangerschaftstag tagsüber durchgeführt
a	= vorgeschriebene Anzahl der Versuchstiere bei einem Versuch
b	= benötigte Anzahl der Versuchstiere bei einem Versuch
Q	= Schwangerschaftsquotient = $\frac{b}{a}$
m.H.	= mit Halothane
o.H.	= ohne Halothane
Sec.	= Tag der Schnittentbindung = 20. Schwangerschaftstag
W	= Wirbelanomalien
R	= Rippenanomalien
S	= Resorptionen
Z	= Anomalienquote
+	= leicht signifikant
++	= signifikant
+++	= hoch signifikant
v.V.	= vor dem Versuch
n.V.	= nach dem Versuch

VERSUCHSGRUPPENA = Versuch A

0,8% Halothane
 1,5 l/min. Sauerstoff
 0,5 l/min. Lachgas
 2,0 l/min. Durchflußrate
 12 Stunden Versuchsdauer

B = Versuch B

Vergleichsgruppe
 2,0 l/min. Preßluft
 2,0 l/min. Durchflußrate
 12 Stunden Versuchsdauer

C = Versuchs C

2,0 l/min. Sauerstoff
 2,0 l/min. Durchflußrate
 12 Stunden Versuchsdauer

D = Versuch D

0,8% Halothane
 2,0 l/min. Sauerstoff
 2,0 l/min. Durchflußrate
 12 Stunden Versuchsdauer

E = Versuch E

0,8% Halothane
 1,5 l/min. Sauerstoff
 0,5 l/min. Lachgas
 2,0 l/min. Durchflußrate
 6 Stunden Versuchsdauer

F = Versuch F

1,2% Halothane
 1,5 l/min. Sauerstoff
 0,5 l/min. Lachgas
 2,0 l/min. Durchflußrate
 6 Stunden Versuchsdauer

K = Kontrollgruppe

Diese Tiere lebten stets in ihrer gewohnten Umgebung und wurden zu keinem Versuch herangezogen. Sie lieferten lediglich die Anomalienquote, die bei diesem Stamm ganz spontan vorkam.

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG VON HALOTHANE AUF DEN RATTENEMBRYO

EINLEITUNG

Die experimentelle Säugerteratologie ist eine der jüngsten Forschungszweige der modernen Biologie. Nach Warkany (1965) begann sie um 1930, während Kalter (1963) erst die Veröffentlichungen von Warkany und Nelson (1940) als den eigentlichen Beginn der Säugerteratologie ansieht. Danach folgten Arbeiten von Haskin (1948), Cohlan (1953), Danforth und Center (1954), Giroud (1955, 1956), Thalhammer (1955) und vielen anderen.

Seit der Thalidomidkatastrophe von 1961 mit ihren schwerwiegenden Folgen beschäftigen sich Forscher in aller Welt in verstärktem Maße mit den teratogenen Wirkungen therapeutisch oder diagnostisch verabreichter Substanzen. Es wurde eine große Anzahl von Pharmaka entdeckt, die bei vielen Tierspezies und beim Menschen Mißbildungen oder Entwicklungsverzögerungen hervorrufen, wenn sie den Müttern während der Phase der Embryogenese zugeführt werden. Die Zahl der Stoffe mit potentiell teratogenen Wirkungen ist so groß, daß manche Autoren vermuten, jede zugeführte Substanz habe die Fähigkeit Mißbildungen zu erzeugen, wenn sie in genügend großer Menge und zu einem Zeitpunkt besonderer Empfänglichkeit appliziert würde.

Im Rahmen der teratologischen Forschung wurden auch die modernen Inhalationsnarkotika untersucht. In dieser Gruppe fanden wegen der weiten Verbreitung und der häufigen Anwendung Halothane und Distickstoffoxyd besondere Aufmerksamkeit. So erschien 1968 eine Arbeit von Basford und Fink über Halothane. Hierin wurde dem Inhalationsnarkotikum eine mögliche embryotoxische Wertung zugeschrieben.

Diese Studie haben wir kontrolliert und modifiziert um nachzuprüfen, ob und wie weit Halothane für diese embryotoxischen Erscheinungen verantwortlich zu machen ist oder ob andere Faktoren wie Versuchsdauer, Versuchsanordnung, Sauerstoff, Lachgas, Hungern, Dursten und Konzentrationsunterschiede des Inhalationsnarkotikums wesentlichere Faktoren für die embryotoxischen Erscheinungen waren.

Wir führten daher folgendes Programm durch:

VERSUCHSPROGRAMM

Versuchs- gruppe	Anzahl d. Mutter- tiere	Versuchs- dauer (std.)	Gaskonzentrationen			Flow l/min
			Sauerstoff l/min	Lachgas l/min	Halothane in %	
K	20	-	Kontrollgruppe			-
A	71	12	1,5	0,5	0,8%	2,0
B	36	12	nur Preßluft (Vergleichsgr.)			2,0
C	36	12	2,0	-	-	2,0
D	36	12	2,0	-	0,8%	2,0
E	36	6	1,5	0,5	0,8%	2,0
F	36	6	1,5	0,5	1,2%	2,0

Die Versuche werden zwischen dem 6.-10. Schwangerschaftstag durchge-
führt.

BEGRÜNDUNG DES VERSUCHSPROGRAMMS

Die einzelnen Gruppen sollten folgendes klären:

Gruppe

- K Kontrollgruppe. Sie sollte die Normalrate der Mißbildungen des Stammes Sprague Dawley unter denen auf Seite 10 angegebenen Haltungsbedingungen liefern.
- A Der Einfluß der Halothane/Lachgasnarkose auf den Rattenembryo
- B Den Einfluß der Versuchsbedingungen auf den Rattenembryo
- C Den Einfluß des reinen Sauerstoffs auf den Rattenembryo
(Den Einfluß des Lachgases auf den Rattenembryo prüfte Pausch (1972) in einer eigenen Arbeit. Versuchsbedingungen und Versuchsanordnung waren dabei dieselben. In dieser Arbeit wurde daher darauf verzichtet.)
- D Den Einfluß von Halothane auf den Rattenembryo mit reinem Sauerstoff als Trägergas.
- E Den Einfluß der Versuchsdauer auf den Rattenembryo. Die Zeit wurde um 50% verkürzt. Ansonsten waren die Tiere den gleichen Bedingungen ausgesetzt wie in Versuch A.
- F Den Einfluß der Halothanekonzentration auf den Rattenembryo.
Die Halothanekonzentration wurde daher gegenüber Versuch E um 50% gesteigert. Ansonsten waren die Tiere den gleichen Bedingungen wie in Versuch E ausgesetzt.
Die Versuche G-L, Hungern und Dursten, wurden von Böll (1972) in einer eigenen Arbeit untersucht. In dieser Arbeit wurde daher darauf verzichtet.

VERSUCHSANORDNUNG (Abb. 1-3)

Die Tiere wurden in den Versuchen unterschiedlichen Gasgemischen ausgesetzt. Diese lieferte ein handelsübliches Narkosegerät⁽¹⁾ an das auch ein Halothaneverdunster⁽²⁾ angeschlossen war. Der Flow betrug in allen Versuchen 2,0 l/min und ließ sich durch ein Manometer genau einstellen und kontrollieren. Mit Hilfe eines gewundenen Kupferrohres (Länge 17m, Durchmesser 0,8mm), wurde das Gasgemisch durch ein Wasserbad geleitet, das durch einen Thermostaten⁽³⁾ auf einer Temperatur von 31°C gehalten wurde. Dabei erwärmte sich das Gasgemisch ebenfalls auf 31°C, ehe es den Tieren zugeleitet wurde. Diese saßen in einer Versuchskammer und wurden stets durch ein grobmaschiges Gitter voneinander getrennt (Abb. 2). In das System war eine Verteilerdose eingebracht, die oben an den Verschlussdeckel angeklebt und unten siebartig durchlöchert war (Abb. 3). Dadurch war eine gleichmäßige und wirbelfreie Verteilung des Gasgemisches in der Versuchskammer gewährleistet. Unter einem Drahtgitter, auf dem die Tiere während des Versuchs lagen, befand sich ein durchlöcherter Gummischlauch, über den das Gasgemisch nach außen abgeleitet wurde.

Die Versuchskammer bestand aus einer etwa 9 Liter großen Glaswanne und wurde mit Hilfe einer Plexiglasscheibe und einem Spezialdichtungsgummi verschlossen. Ihr Boden war mit Atemkalk bedeckt, der regelmäßig erneuert wurde. Während des Versuchs wurde auch die Versuchskammer im Wasserbad versenkt (Abb. 1). Dadurch wurde die Umgebungstemperatur der Tiere nicht nur konstant, sondern auch von der Außentemperatur unabhängig gehalten.

(1) Kreislaufnarkoseapparat Modell F Drägerwerk Lübeck

(2) Halothaneverdunster Typ Vapor Drägerwerk Lübeck

(3) Thermomix-variabel Braun Melsungen

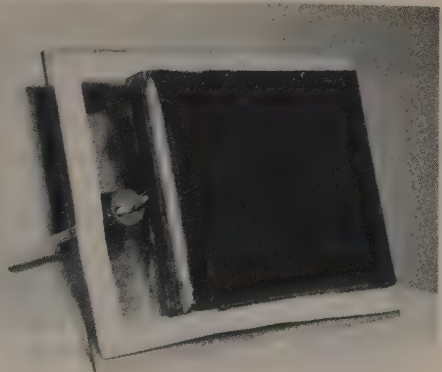
Abb. 1 Versuchsanordnung:
Narkosegeräte, Halothan-
verdunster, Thermostaten,
Wasserbad, 2 Versuchs-
kammern, Leitungsspirale
für das Gasgemisch. Was-
serbad nur symbolisch
dargestellt (s. Text)



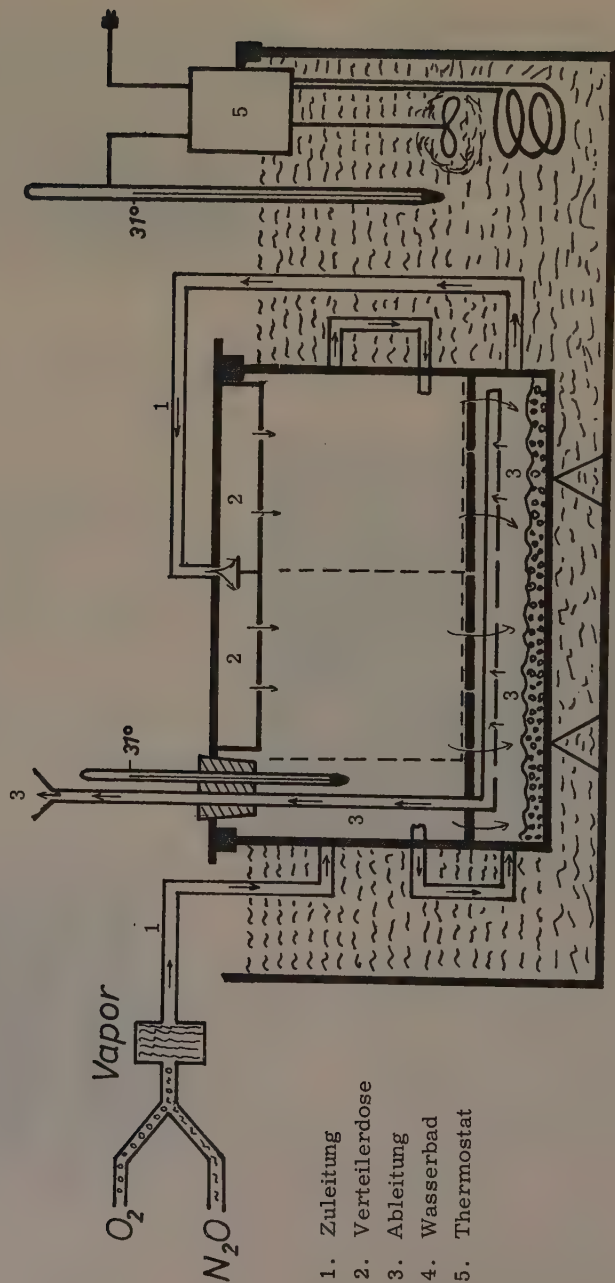
Abb. 2 Versuchskammer:
Mit Verteilerdose, Trennungs-
gitter, Atemkalk, Abführ-
schlauch für das Gasgemisch
und einem Thermometer für die
Innentemperatur der Versuchs-
kammer. (s. Text)



Abb. 3 Verteilerdose:
Sie ist an dem Plexiglas-
deckel angeklebt und nach
unten hin siebartig
durchlöchert. Der weiße
Rand ist der Dichtungs-
gummi. (s. Text)



VERSUCHSANORDNUNG (Schema)



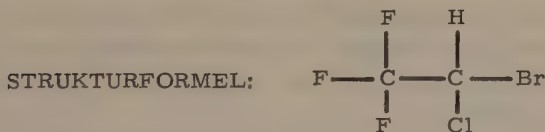
1. Zuleitung
2. Verteilerdose
3. Ableitung
4. Wasserbad
5. Thermostat

HALOTHANE

Halothane wurde 1951 von Suckling synthetisiert und auf Grund seiner besonders günstigen narkotischen Eigenschaften 1956 von Johnstone (1956) und Bryce-Smith (1956, 1957) in die klinische Praxis eingeführt. In den vergangenen Jahren hat sich Halothane als schnell wirksames und gut steuerbares Inhalationsnarkotikum bewährt, was auf seine besonderen chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften zurückzuführen ist.

a) Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Halothane

Halothane ist eine klare, farblose, flüchtige Flüssigkeit mit einem süßlich, angenehmen Geruch. Das Molekulargewicht von Halothane beträgt 197,39, der Siedepunkt $50,2^{\circ}\text{C}$, der Gefrierpunkt $-118,3^{\circ}\text{C}$, der Dampfdruck 241,5 mm Hg bei 20°C , die Verdampfungswärme 36,3 Cal/g (Raventós 1956). Ferner sei erwähnt, daß Halothane in den üblichen Gasgemischen mit Sauerstoff oder mit Sauerstoff und Lachgas weder brennbar noch explosiv ist (Morris 1966, Schön und Steen 1968). Chemisch ist Halothane ein halogener Kohlenwasserstoff mit folgender



Hieraus erklärt sich auch seine hohe chemische Beständigkeit (Suckling 1957). Denn die F_3C -Verbindung ist nicht nur selbst eine sehr stabile Gruppe, sondern sie stabilisiert gleichzeitig die Bindung des Nachbarkohlenstoffatoms mit seinen Halogenen Chlor und Brom. Dadurch wird die Reaktivität der beiden Halogene ganz erheblich eingeschränkt. Dennoch spaltet reines unstabilisiertes Halothane Brom ab, wenn es einige Tage an helles Licht gestellt wird. Dabei entstehen Phosgen und Halogensäuren (Barth und Meyer 1965). Die Abspaltung soll durch 0,01 Gewichtsprozent Thymol verhindert werden. Dies wird jedoch nicht vollständig erreicht, denn neuere Untersuchungen (Raventós und Lemmon 1966) haben gezeigt, daß gewisse Atemkalkpräparate Halothane geringfügig zersetzen. Auch die Arbeiten von Stier (1964) mit Kaninchen und von Stier und Alter (1966) am Menschen, bei denen Trifluoressigsäure als Stoffwechselmetabolit von Halothane nachgewiesen wurde, beweisen, daß Halothane - wie viele flüch-

tige Anaesthetika (Van Dyke und Chenoweth 1965) - nicht völlig inert ist.

b) Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Halothane

Untersuchungen über die Kumulation und Verteilung von Halothane im Körper sowie seine Ausscheidung während der Erholungsphase wurden von Ducan und Raventós (1959) durchgeführt. Sie kamen dabei zu folgenden Ergebnissen.

Nach Einatmung von 1,5% Halothane steigen die Konzentrationen im arteriellen Blut rasch an. Das Gleichgewicht mit dem Dampf ist in etwa einer Stunde erreicht. Danach bleibt die Halothanekonzentration im arteriellen Blut bei etwa 20 mg/100 ml während einer Zeitdauer von 6 Stunden konstant. Im Gehirn und in der Leber waren die Halothanekonzentrationen höher als im arteriellen Blut und stiegen während der Narkose ständig - wenn auch langsam - an. Nach halbstündiger Einatmung fanden sich in diesen beiden Organen 20 mg/100g, nach 6 Stunden 45-50 mg/100g. Am raschesten wurde Halothane im perirenenalen Fettgewebe gespeichert. Hier stieg die Konzentration von etwa 55 mg/100 g nach 30 Minuten auf 950 mg/100g nach 6 Stunden an. Außerdem trat in der Halothanaufnahme durch das Fettgewebe keine Verlangsamung ein, so daß ein weit längerer Zeitraum erforderlich wäre, um bei einer 1,5%igen Konzentration eine Sättigung des Fettgewebes zu erreichen. Es wurde angenommen, daß hierzu ca. 20 Stunden benötigt werden.

Nach Absetzen des Anaesthetikums ist ein deutlicher Unterschied in der Abnahme der Halothanekonzentration im arteriellen und venösen Blut feststellbar (Ducan und Raventós 1959). Im arteriellen Blut nahm die Konzentration nach einer Stunde logarithmisch von ungefähr 20mg auf 1,4mg pro 100 ml ab. Diese Abnahme entsprach einer Clearance von ca. 50% in 14 Minuten. Wenn die willkürlichen Bewegungen wieder auftraten, das heißt ca. 20 Minuten nach Absetzen des Narkotikums, betrug die arterielle Halothanekonzentration ungefähr 7,5 mg pro 100 ml. Obwohl im venösen Blut zuerst ein rascher Konzentrationsabfall stattfand, wurde die Abnahme im weiteren Verlauf langsamer; eine Clearance von 50% wurde nach 45 Minuten erreicht. Nach 60 Minuten betrug die venöse Konzentration 6 mg/100ml. Die Clearance im perirenenalen Fettgewebe verlief ähnlich der im venösen Blut (Black 1965).

c) Das Verhalten der Tiere während und nach den Halothanenarkosen

Zu Beginn der Narkosen verhielten sich die Tiere völlig unauffällig. Nach einigen Minuten liefen sie unruhig umher, kamen in Exitation und wurden mehr und mehr attacktisch. Während Kopf und Vorderkörper vorerst noch aufrecht gehalten wurden, geriet der Hinterkörper nach kurzer Zeit in Seitenlage. Die Tiere blieben liegen, konnten den Kopf aber noch aufrecht halten und bewegen. Bald war auch dies nicht mehr möglich. Der Corneareflex war jedoch noch vorhanden und konnte auch während der gesamten Versuchsdauer ausgelöst werden.

Nach den Versuchen erholten sich die Tiere sehr schnell. Sie versuchten herumzulaufen und schon nach 20 Minuten begannen einige mit der Wassertaufnahme. 1 Stunde später fraßen die ersten. Dennoch verhielten sich die Tiere in den darauffolgenden 5 bis 6 Stunden auffallend ruhig. Danach wurden sie lebhafter und nach etwa 9 Stunden waren sie wieder völlig unauffällig. Lediglich ihr Fell wirkte oft noch ein paar Tage nach den Narkosen ein wenig struppig, ehe es den alten Glanz erlangte.

MATERIAL UND METHODE

a) Haltungsbedingungen der Tiere

Die Haltungsbedingungen für die Versuchstiere waren folgende: Raumtemperatur 22° - 24°C, Luftfeuchtigkeit 50 - 65%, Futter vor der Schwangerschaft Altromin R, während der Schwangerschaft VM 1125. Beides wurde stets im Überfluß gegeben. Ferner Leitungswasser ad libitum.

Bei den Versuchen wurden jungfräuliche Sprague-Dawley Ratten vom Stamm mad-bib-ott verwandt. Die Weibchen waren 12 bis 18 Wochen alt; ihr Gewicht betrug 210 bis 240 Gramm. Die Männchen waren meist älter und etwas schwerer.

In der Nacht wurde jeweils ein Männchen mit einem Weibchen zusammengesetzt. Die Befruchtung wurde durch den Nachweis eines Vaginalpfropfes ermittelt, Wenn auch in manchen Fällen keine Schwangerschaft eintrat, so erwies sich dieses Kriterium trotzdem für die Versuchsdurchführung als völlig ausreichend. Der Tag an dem der Vaginalpropf gefunden wurde galt als Tag 0 der Schwangerschaft (Nelson 1952, US-FDA 1966). Danach wurden die Tiere gekennzeichnet gewogen und rein zufällig in Versuchs- und Kontrollgruppen eingeteilt. Die Tiere der Kontrollgruppe wurden in ihrer gewohnten Umgebung im Tierstall belassen und wurden durch keine uns bekannten äußeren Einwirkung gestört. Um dem Kanibalismus (Lanne 1961) der Tiere vorzubeugen, wurden sie am 20. Tag der Schwangerschaft durch Genickschlag und sectio capitis getötet. Unmittelbar danach wurde das Abdomen geöffnet und die beiden Uterushörner freigelegt. Dabei wurde auf folgendes geachtet: Erstens: Auf die Anzahl der lebenden und toten Feten. Zweitens: Auf die Anzahl und die Lage der Resorptionen. Danach wurden die Feten herauspräpariert, getrocknet, ihr Geschlecht bestimmt, gewogen und schließlich ausgeweidet. Dann wurden sie in 70%igem Alkohol, der mit Methyläthylketon vergällt war, bis zur Aufbereitung zur mikroskopischen Untersuchung aufbewahrt.

b) Die Aufbereitung der Feten zur mikroskopischen Untersuchung

Die Aufbereitung der Tiere erfolgte nach der Methode von Crary (1962), die von Kidder und Parish modifiziert wurde. Im einzelnen wurde dabei wie folgt vorgegangen:

Die Feten wurden zur Mazeration in eine 1% ige Kalilauge gelegt, die nach 24 Stunden erneuert wurde. Pro Liter wurden 6 mg Alizarin Rot S hin-

zugefügt. Nach etwa 40 Stunden wurde die Kalilauge entfernt, die Feten gewässert und auf eventuell zurückgebliebene Eingeweideteile hin untersucht. Diese wurden gegebenenfalls mit der Pinzette entfernt. Danach wurden die Feten auf Fließpapier getrocknet, ehe sie für 24 Stunden in eine Mischung von 70%-igem Äthanol, Glycerin und Benzylalkohol im Volumenverhältnis von 2:2:1 gebracht wurden. Schließlich wurden sie in eine Mischung von 70%-igem Äthanol und Glycerin im Volumenverhältnis von 1:1 gelegt. Hierin verblieben die Tiere bis zur mikroskopischen Untersuchung.

c) Die mikroskopische Untersuchung

Die Untersuchung des Knochenskeletts erfolgte unter einem Stereomikroskop (Zeiss) in der Regel bei 5-facher Vergrößerung. Nur bei unklaren Befunden wurden stärkere Vergrößerungen benutzt.

Die Feten, die nach Würfen geordnet aufbewahrt wurden, wurden in eine mit Äthanol-Glycerin-Gemisch gefüllte Petrischale gelegt und im Auflicht auf Skelettanomalien hin untersucht. Dabei wurde vor allem auf Rippen- und Wirbelsäulenmißbildungen geachtet, obgleich die Inspektion stets das gesamte Knochen-system erfaßte und jede Anomalie vermerkt wurde. Im Verlauf der Untersuchungen ergab sich jedoch ein ganz deutliches Überwiegen der Rippen- und Wirbelanomalien, wenn man einmal von der sehr variablen Anzahl der Knochenkerne des Sternums und der Mittelfußknochen absieht. Im Anschluß an die Skelettdiagnostik wurde jeder Fet mittels eines durchsichtigen Lineals vom Scheitel bis zum letzten verknöcherten Sakralwirbel gemessen.

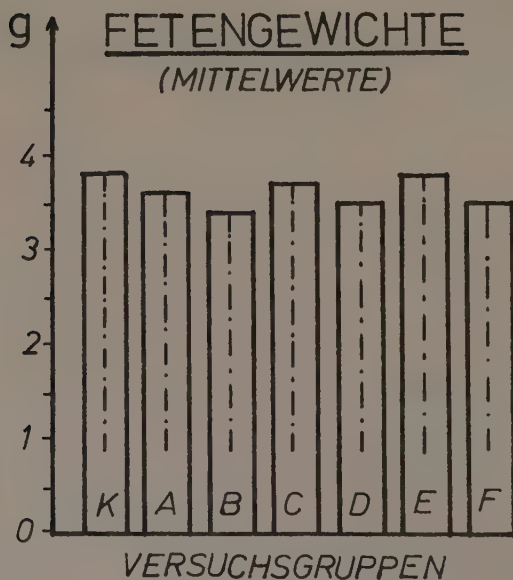
UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Um objektive Untersuchungsergebnisse zu erhalten wurden die Feten in einem Blindverfahren getestet. Der Untersuchende wußte dabei nicht, welcher Gruppe der Fet angehörte, den er gerade prüfte. Für die statistische Auswertung dieser Untersuchungsergebnisse wurde der zweiseitige Student t-Test herangezogen.

Die genauen Zahlenwerte dieser Untersuchungsreihen befinden sich in einer ausführlichen TABELLENSAMMLUNG am Ende dieser Arbeit (S. 54).

1. Fetengewichte

Zunächst wurde das mittlere Fetengewicht pro Muttertier ermittelt. Mit Hilfe dieser Werte wurde das mittlere Fetengewicht pro Gruppe errechnet. Die Gewichtsunterschiede der einzelnen Gruppen waren gering (Fig. 2). Lediglich die Feten der Vergleichsgruppe B (Preßluft, 12 std.), waren leichter ($P < 0.005$, Tab. 1), als die der Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Fetengewicht lag bei 3.667g. Es war weder von der Versuchsdauer noch von dem Zeitpunkt der Versuchsdurchführung abhängig.



Figur 2

ZAHLENWERTE

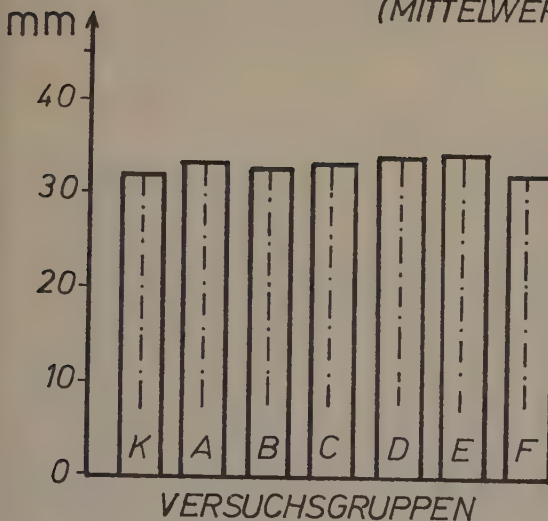
K	3.779	0.536
A	3.580	0.547
B	3.377	0.445
C	3.709	0.847
D	3.648	0.624
E	3.818	0.621
F	3.521	0.621
Mittelw.		Abw.

2. Fetenlänge

Die Fetenlänge wurde durch die Kopf-Steiß-Messung des Skeletts ermittelt. Sie betrug durchschnittlich 32 mm. Hierbei zeigten die einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3). Aus diesem Grund wurde auf eine statistische Auswertung der einzelnen Tage untereinander verzichtet.

FETENLÄNGEN (MITTELWERTE)

Figur 3

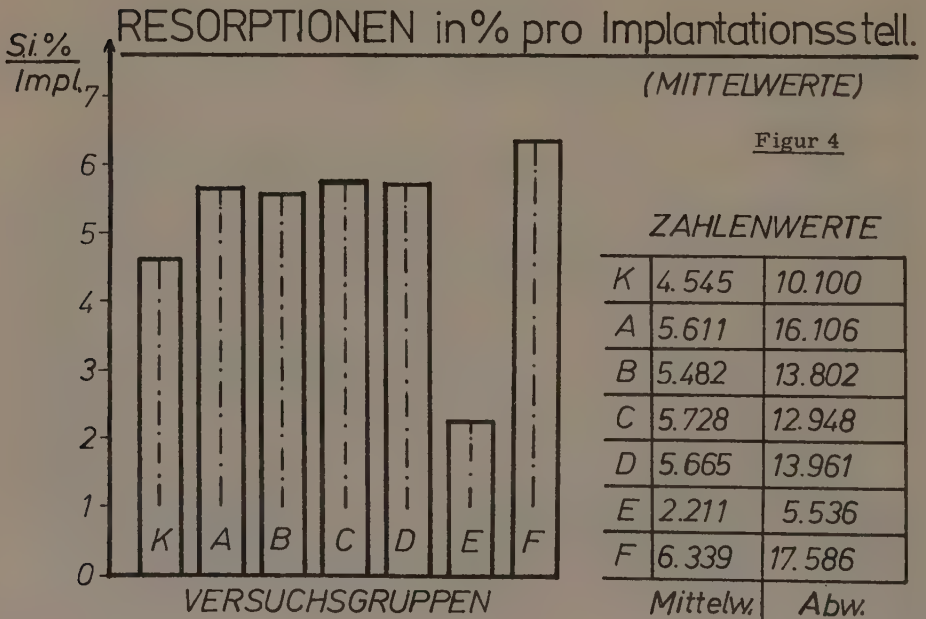


ZAHLENWERTE

K	32.028	2.716
A	33.158	2.618
B	32.387	1.871
C	32.862	0.368
D	32.790	2.666
E	33.186	2.243
F	32.036	2.956
Mittelw.		Abw.

3. Resorptionen in Prozent pro Implantationsstellen

Die Anzahl der Resorptionen erhöhte sich in den einzelnen Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe K geringfügig. Der Anstieg war jedoch in keiner Gruppe signifikant. Lediglich die Gruppe E (0,8% Hal; 6 std.) hatte mit 2,211% wesentlich weniger Resorptionen als alle anderen Gruppen ($P < 0.001$; Tab. 3). Eine Erklärung für diese Erscheinung konnte nicht ermittelt werden.



4. Einfluß des Versuchs auf das Gewicht des Muttertieres (s.S.16, 17)

Die Muttertiere wogen vor der Befruchtung 210 bis 240 Gramm und nahmen bis zu den Versuchen (6.-10. Schwangerschaftstag) $27g \pm 2,5g$ zu. Das unmittelbar vor dem Versuch erreichte Gewicht wurde zum Nullpunkt erklärt, da die geringen Gewichtsunterschiede der Gruppen untereinander bis zu diesem Zeitpunkt rein zufälliger Natur waren.

Die Gewichtsentwicklung der Kontrollgruppe K hatte nur orientierenden Charakter; denn diese Tiere lebten im Tierstall und wurden zu keinem Versuch herangezogen. Zum Tagesvergleich wurde die Gruppe B (Preßluft) herangezogen, da diese Tiere ebenso wie alle anderen Versuchstiere 12 Stunden ihrer Schwangerschaft in der Versuchsanordnung verbrachten.

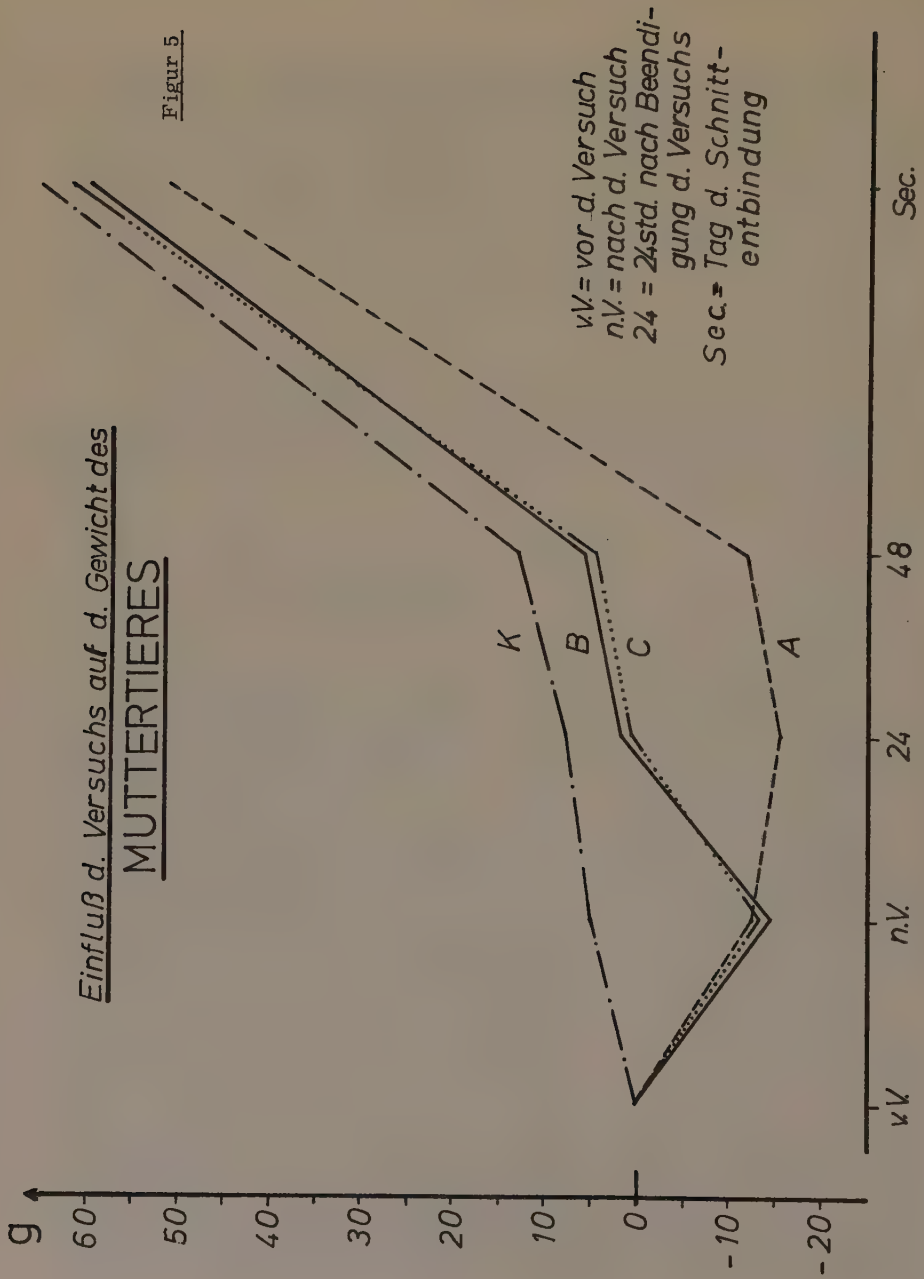
Bei den 12stündigen Versuchen (Gruppe A, B, C) nahmen die nicht narkotisierten Tiere im Mittel 2-3 Gramm mehr ab, als die mit Halothan narkotisierten Tiere (S. 16, 17, Tab. 10, 12). Der entscheidende Faktor für den Gewichtsverlust war also nicht die Narkose an sich, sondern, wie Versuch E und F bewiesen, die Dauer des Versuchs (S. 17; Tab. 16, 18). Auch die unterschiedliche Halothanekonzentration hatte keinen Einfluß auf den Gewichtsverlust (P 0,7, Tab. 15).

24 Stunden nach Beendigung des Versuchs zeichnete sich ein neuer Trend ab. Während sich die nicht narkotisierten Tiere (B Preßluft; C Sauerstoff) schnell erholten, verloren die mit Halothan narkotisierten Tiere der Gruppen A und D weiter an Gewicht (S. 16, 17). Ähnlich war es bei den Tieren der Gruppen E und F. Diese Tiere nahmen zwar geringfügig zu, blieben aber in ihrer Gewichtsentwicklung wesentlich (P 0,001; Tab. 13, 14) hinter den nicht narkotisierten Tieren zurück. Die unterschiedliche Halothanekonzentration hatte nach 24 Stunden noch keinen entscheidenden Einfluß auf das Gewicht des Muttertieres (P 0,4; Tab. 15).

48 Stunden nach Beendigung des Versuchs bot sich noch immer dasselbe Bild. Eine Ausnahme machten lediglich die Tiere der Gruppen A und D (S. 16, 17). Sie begannen langsam mit der Gewichtszunahme. Von dem Gewicht der Kontrollgruppe K oder dem der nicht narkotisierten Tiere der Gruppen B und C waren sie jedoch noch weit entfernt (P 0,001; Tab. 4-15). Am Tag der Schnittenbindung lagen alle Gruppe, mit Ausnahme der Gruppe E, mit ihrem Durchschnittsgewicht im Mittel etwa 7 Gramm unter dem der Vergleichsgruppe B. Eine Signifikanz ließ sich allerdings nicht nachweisen. Bei einem Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander konnte

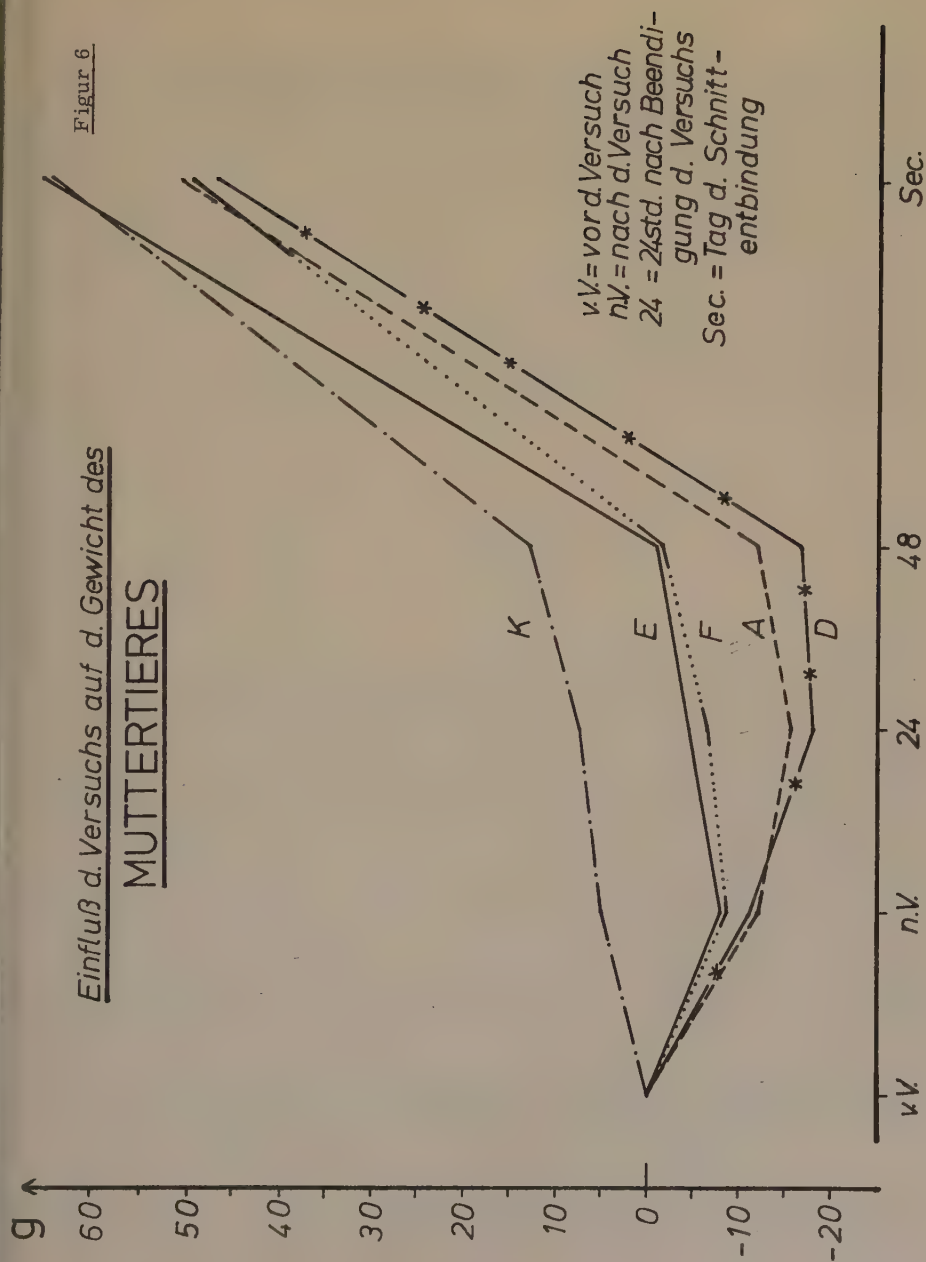
Einfluß d. Versuchs auf d. Gewicht des
MUTTERTIERES

Figur 5.



Figur 6

Einfluß d. Versuchs auf d. Gewicht des
MUTTERTIERES



man jedoch für die unterschiedliche Halothanekonzentration und die unterschiedliche Versuchsdauer leichte bzw. klare Signifikanz feststellen ($P 0,025$; Tab. 15; $P 0,01$, Tab. 19).

5. Die abortive Wirkung von Halothane (Fig. 7-10; Tab. 19-25)

Wurde bei einem Weibchen ein Vaginalpropf gefunden und nahm das Tier bis zum Versuch mehr als 10 Gramm zu, galt es als schwanger. Die Zahl (a) der Versuchstiere wurde vor Beginn der Untersuchungen für jede Gruppe genau festgelegt. War ein Tier am Tag der Schnittentbindung nicht schwanger - d.h., bei diesem Tier wurden weder Feten noch Resorptionen gefunden -, so wurde der Gruppe ein neues (b) Tier zugeordnet bis die vorgeschriebene Zahl "a" erreicht war. Dabei zeigte sich folgendes: Die Tiere, die zu Halothanenarkosen herangezogen worden waren, hatten einen wesentlich schlechteren "Schwangerschaftsquotienten" als die nicht narkotisierten Tiere (P 0,001; Tab. 19, 25).

$$\text{Schwangerschaftsquotient} = \frac{b}{a}$$

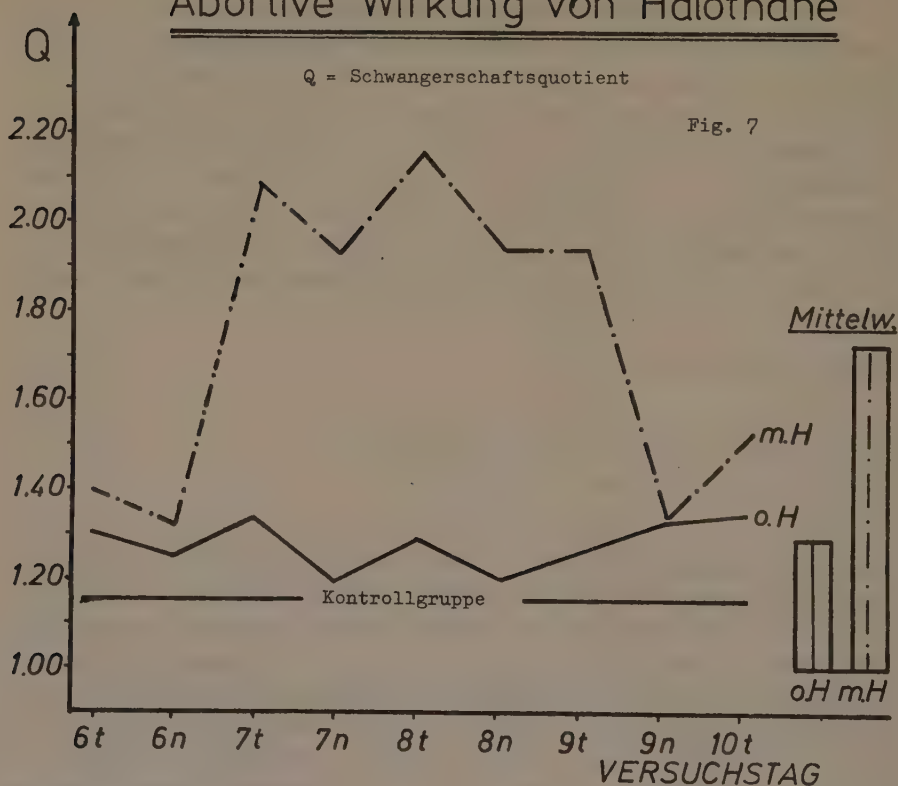
a = vorgeschriebene Zahl der Versuchsreihe

b = benötigte Anzahl der Versuchstiere.

Die Kontrollgruppe K hatte mit 1.150 den günstigsten Schwangerschaftsquotienten (Tab. 25). Aber auch die anderen 338 Muttertiere (Tab. 19), bei denen keine Halothanenarkosen durchgeführt wurden, kamen auf einen mittleren Schwangerschaftsquotienten von 1.280 (Tab. 19) und lagen damit nur geringfügig über dem der Kontrollgruppe. Die dagegen mit Halothane narkotisierten Tiere (319) kamen auf einen mittleren Schwangerschaftsquotienten von 1.713 (Tab. 19). Dieser Wert war gegenüber den nicht narkotisierten Tieren hoch signifikant (P 0,001; Tab. 19, 25). Besonders auffällig war dabei der sprunghafte Anstieg am 7 t und der ebenso steile Abstieg am 9 t Schwangerschaftstag (Fig. 7, S. 20). In diesem Zeitraum war ein Vergleich der narkotisierten Tiere mit den nicht narkotisierten Tieren noch ungünstiger als im Gesamt (Tab. 19).

Sehr deutlich waren auch die Tag- und Nachtschwankungen zu erkennen (Fig. 7, S. 20), die in beiden Testreihen signifikant nachgewiesen werden konnten (P 0,001).

Abortive Wirkung von Halothane



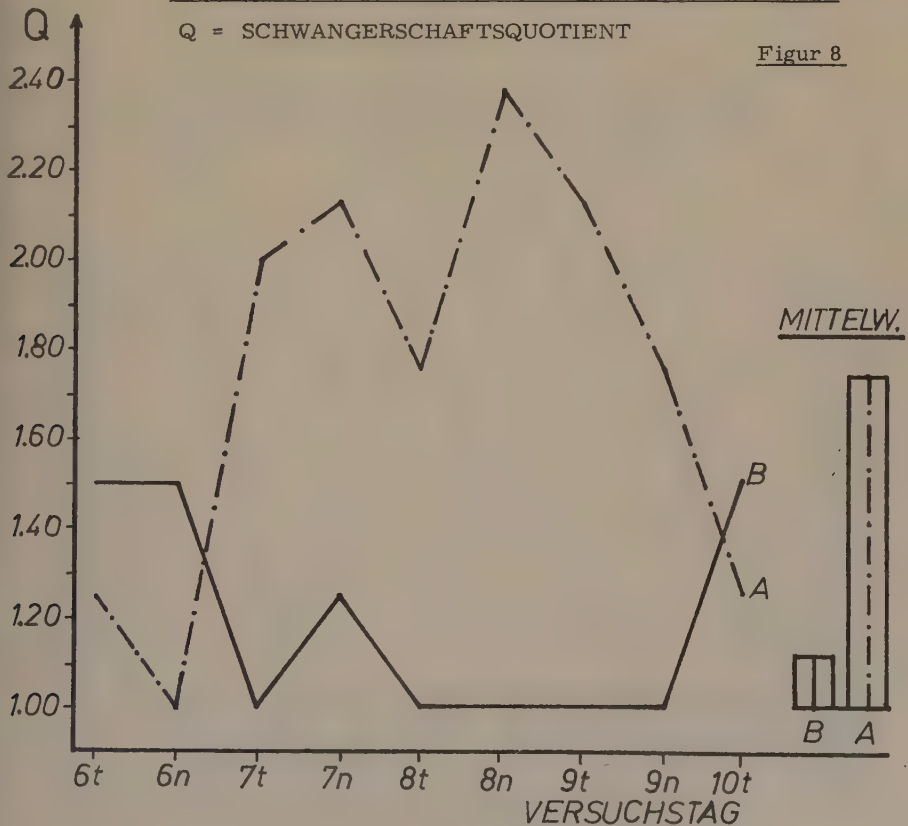
Abkürzungen:

- m.H. = mit Halothane durchgeführte Versuche (bei 319 Tieren)
 o.H. = ohne Halothane durchgeführte Versuche (bei 338 Tieren)
 6 = Die Versuche wurden am 6. Schwangerschaftstag durchgeführt
 t = tags Versuchszeit 8⁰⁰ - 20⁰⁰
 n = nachts Versuchszeit 20⁰⁰ - 8⁰⁰
 $Q = \frac{b}{a}$ = Schwangerschaftsquotient
 b = benötigte Anzahl der Versuchstiere
 a = vorgesehene Anzahl der Versuchstiere
 K = Kontrollgruppe

Für den Tagesvergleich wurden die Werte der Gruppe B (Preßluft) als Vergleichswert herangezogen. Diese lagen im Mittel (1.194) nur unwesentlich über den Werten der Kontrollgruppe (1.150; P 0,6; Tab. 25).

In Versuch A (0,8% Hal.; 12 std.) war der Schwangerschaftsquotient gegenüber der Vergleichsgruppe B (Preßluft) vom 7 t - 9 t Tag und im Gesamt signifikant erhöht (P 0,001; Tab. 20). Den höchsten Wert mit 2.375 Q fanden wir am 8n Tag (Fig. 8; S. 21)

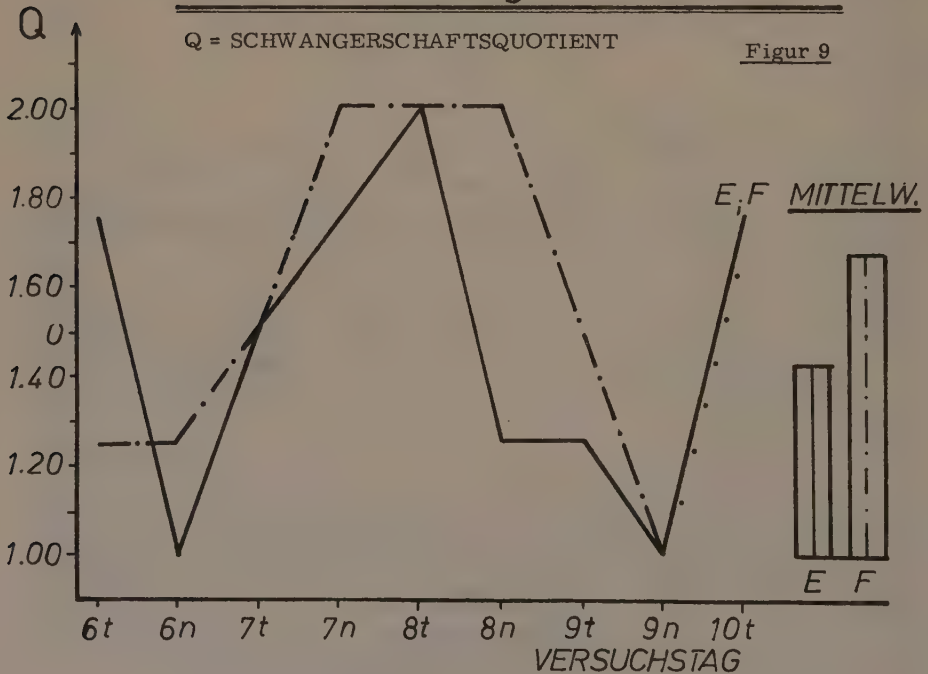
Abortive Wirkung von Halothane



Durch eine Verkürzung der Narkosedauer konnten wir die oben genannten Werte deutlich reduzieren. So war in Versuch E (0,8% Hal; 6 std.) nur noch der 8t Tag signifikant erhöht (P 0,001; Tab. 23), während die anderen Versuchstage ungefähr auf die Normwerte der Vergleichsgruppe B zurückfielen.

Eine Konzentrationssteigerung bewirkte gerade das Gegenteil. So fanden wir in Versuch F (1,2% Hal; 6 std.) den 7n - 8n Tag signifikant erhöht (P 0,001 bzw. 0,01; Tab. 24), obwohl die Tiere genau wie in Versuch E nur 6-stündigen Narkosen ausgesetzt waren.

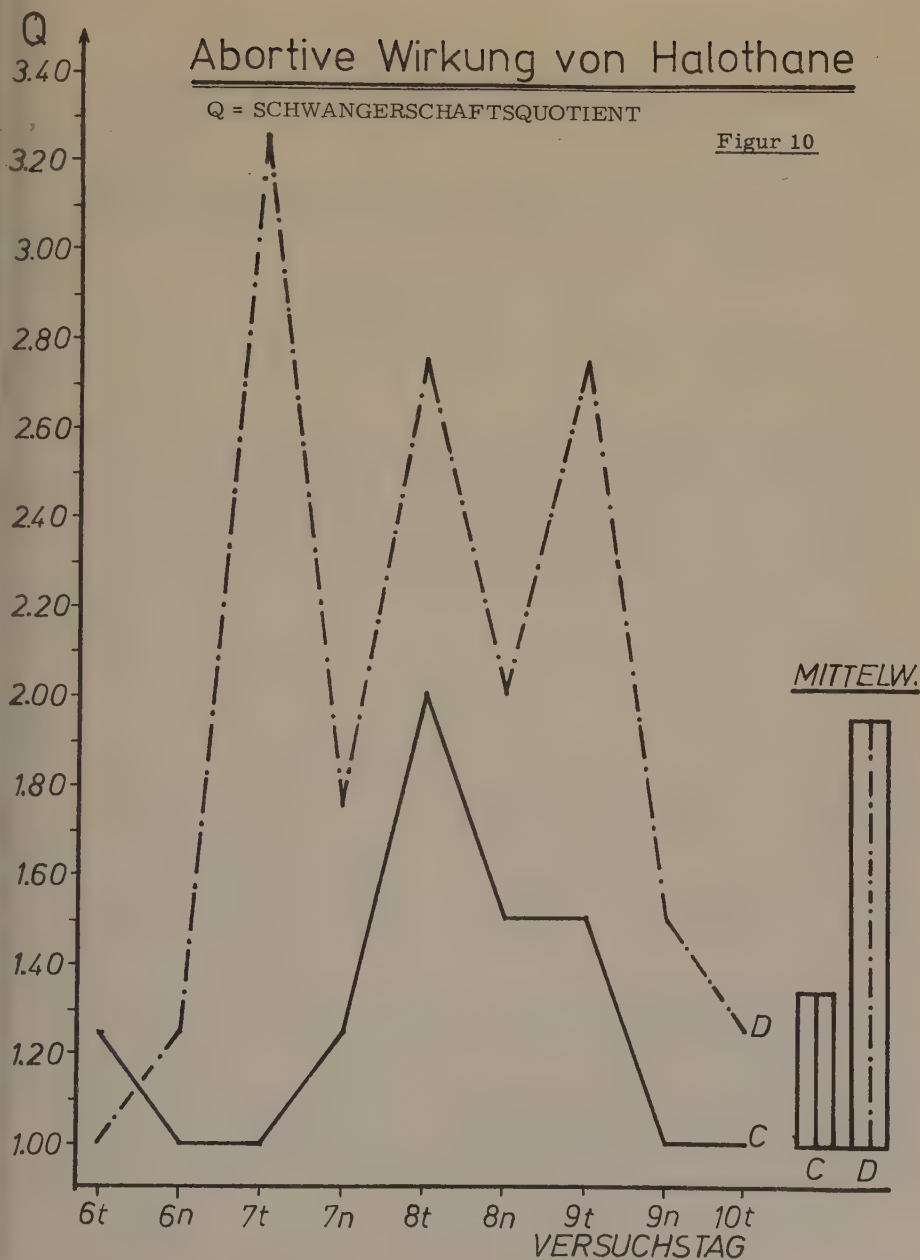
Abortive Wirkung von Halothane



Abortive Wirkung von Halothane

Q = SCHWANGERSCHAFTSQUOTIENT

Figur 10



Dasselbe wurde auch durch Versuch D (0,8% Hal; 100% O₂) nachgewiesen; hier stieg durch eine Zugabe von 0,8% Halothane der Schwangerschaftsquotient stark an (Fig. 10; Tab. 22).

Rechnerisch ließ sich nachweisen, daß der Schwangerschaftsquotient der einzelnen Versuche der Gesamtmenge des verwendeten Narkotikums Halothane direkt proportional war.

Versuch E 0,8% Hal; 6std. = Q = 1.427

Versuch F 1,2% Hal; 6std. = Q = 1.583

Versuch A 0,8% Hal; 12std. = Q = 1.736

Kurzfassung

Die mit Halothane narkotisierten Muttertiere (319) zeigten zwischen dem 7t und 9t Tag wesentlich häufiger Aborte als die Vergleichstiere (338). Durch eine Konzentrationssteigerung wurde die Anzahl der Aborte erhöht, durch Verkürzung der Versuchsdauer die Anzahl der Aborte gesenkt.

6. ANOMALIEN

Insgesamt wurden 5852 Feten untersucht. Für die statistische Auswertung unterteilten wir die Skelettanomalien in folgende Gruppen

- a) Wirbelanomalien
- b) Rippenanomalien
- c) Anomalienquote

a) Wirbelanomalien (= W)

Als Wirbelanomalien kamen in erster Linie getrennte Ossifikationskerne der medialen Knochenkerne der Wirbelkörper vor. Diese Entwicklungsstörung fand sich vor allem im Bereich der unteren Brust- und oberen Lumbalwirbelsäule, nie dagegen im Sakralwirbelbereich. An weiteren Wirbelanomalien wurde beobachtet: Vertikale Doppelung der Lateralkerne und auch der Medialkerne mit daraus resultierender Skoliosenbildung. Ferner gänzlich oder halbseitiges Fehlen der Medialkerne.

In der Kontrollgruppe K (Fig. 11, S. 25b) kamen die Wirbelanomalien mit 1,185% relativ selten vor. Es handelte sich hierbei meist um geringfügige Veränderungen. Vornehmlich waren es leichte Trennungen der Ossifikationszentren. Schwere Mißbildungen wie Skoliosen und Verschiebungen der Ossifikationszentren kamen nicht vor.

In der Vergleichsgruppe B stiegen die Wirbelanomalien im Mittel von 1,185% auf 4,635% an (P 0,001; Tab. 36). Es gab jedoch keinen eindeutigen Gipfel (Fig. 15, S. 35).

Durch eine 6 bzw. 12-stündige Halothanenarkose (Versuch A + E) stiegen die Wirbelanomalien im Mittel geringfügig an. In Versuch E (0,8% Hal; 6 std. auf 6,532%, in Versuch A (0,8% Hal; 12 std.) auf 5,940% (Fig. 11). Der Anstieg erfolgte jedoch nicht an allen Versuchstagen gleichmäßig, sondern hatte in beiden Versuchen einen eindeutigen Gipfel am 10. Tag (Fig. 14, 18, S. 34, 38; Tab. 26 + 29, S. 72, 73). An den anderen Versuchstagen la-

WIRBELANOMALIEN

Figur 11.

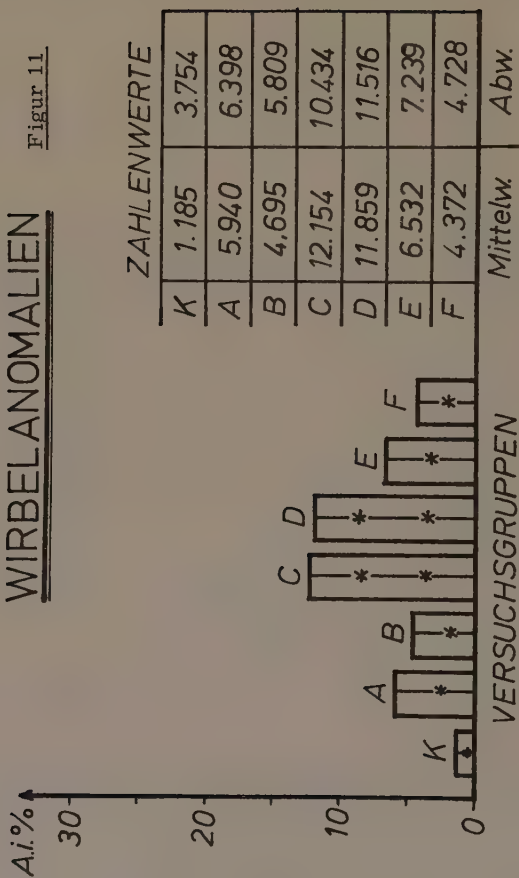


Abb. 4



Abb. 5

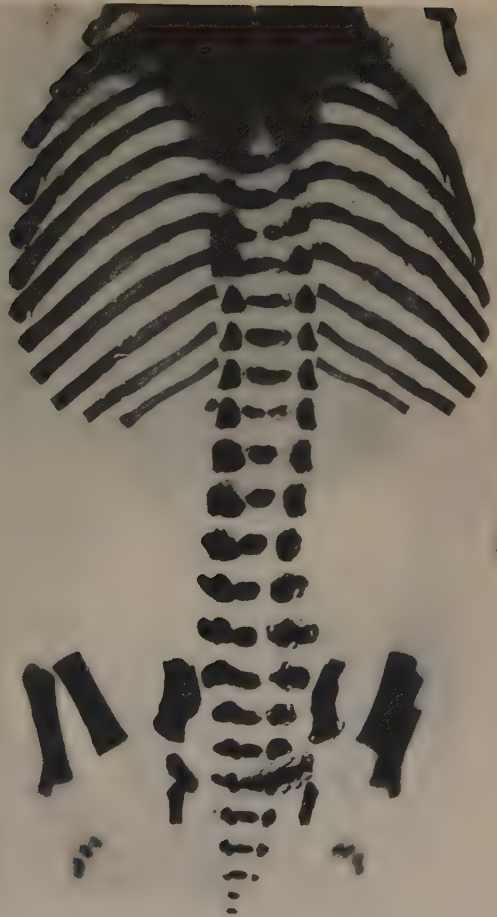


Abb. 4: Normal entwickelter Fet. Das Sternum fehlt! Es wurde herausgeschnitten, um die darunterliegenden Ossifikationszentren der Wirbelsäule besser darstellen zu können.

Abb. 5: Zusätzlicher Rippenstummel am 1. Lendenwirbelkörper. Am 8. Brust- und am 1. Lendenwirbelkörper sind die Ossifikationszentren getrennt.

Anmerkung: In der Abb. 4 und 7 sind die Feten von vorn, in der Abb. 5 und 6 von hinten fotografiert worden.

Abb. 6



Abb. 7

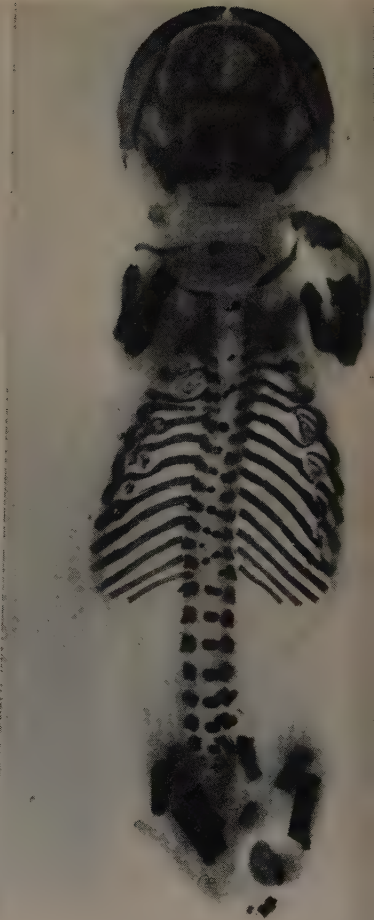


Abb. 6: Starke Skoliosenbildung. Zwischen dem 12. und 13. Brustwirbel befindet sich rechts eine zusätzliche Rippe. Die Wirbelkörperentwicklung ist im gesamten Brust- und Lendenwirbelbereich völlig unterschiedlich. Die Ossifikationszentren sind im 10. und 12. Brustwirbel getrennt, im 11. Brust- 2. Lendenwirbel nur einseitig angelegt.

Abb. 7: Verschiebung der Ossifikationszentren im Brustwirbelbereich (BW). Trennung der Ossifikationszentren von BW 4-12. Der 2., 3., und 13. BW sind nur einseitig angelegt. Das Sternum fehlt! Es wurde herausgeschnitten, um den Brustwirbelbereich besser darstellen zu können.

gen die Werte in beiden Versuchsgruppen selten über denen der Vergleichsgruppe B (Fig. 14, 15, 18, S. 34, 35, 36). Die unterschiedliche Narkosedauer spielte keine wesentliche Rolle, denn die einzelnen Werte in Versuch A (12std.) und E (6std.) waren fast identisch (Fig. 14, 18). An ihrem gemeinsamen Gipfel bestand lediglich ein Unterschied von 0,766 Prozent.

In Versuch C wurden die Tiere reinem Sauerstoff ausgesetzt, dabei stiegen die Wirbelanomalien im Mittel auf 12.154% an (Fig. 11, S. 25) und lagen damit hoch signifikant über den Mittelwerten der anderen Versuchsreihen ($P < 0,001$; Tab. 36). Auch der Versuch D - hier wurde als Trägergas ebenfalls reiner Sauerstoff verwandt - hatte mit 11.859% einen ähnlich hohen Mittelwert. Der 6n und der 10t Schwangerschaftstag waren besonders betroffen (Fig. 16, S. 36). Aber nicht nur die Anzahl, sondern auch der Schweregrad der Wirbelanomalien nahm in dieser Gruppe auffallend zu. So war eine völlige Trennung der Ossifikationszentren im Brustwirbelbereich keine Seltenheit (Fig. 15; S. 35); vereinzelt kamen deutliche Skoliosen vor.

In Versuch D (Fig. 17, S. 17) wurde dem reinen Sauerstoff 0,8% Halothane hinzugefügt. Dabei zeigte sich, daß der Mittelwert der Wirbelanomalien gegenüber Versuch C (reiner Sauerstoff) geringfügig abfiel (Fig. 11, S. 25). Ferner fiel der frühe Gipfel (6n), der in Versuch C erreicht worden war, auf die Werte der Vergleichsgruppe B zurück. Am stärksten war in diesem Versuch der 9n Tag betroffen. Hier lag der Wert mit 37,142% hoch signifikant über dem der Vergleichsgruppe B (14,284%). Am 10t Tag bestand gegenüber der Vergleichsgruppe ebenfalls eine deutliche Signifikanz ($P < 0,001$; Tab. 28, S. 73), während gegenüber der Gruppe C (reiner Sauerstoff) fast kein Unterschied (0,726%) bestand.

In Versuch F (Fig. 19, S. 39) wurde den Tieren mit 1,2% die höchste Halothanekonzentration aller Versuchsgruppen verabreicht. Die Wirbelanomalien wurden aber dadurch keineswegs gesteigert. Ganz im Gegenteil, mit 4.372% im Mittel erreichte diese Versuchsreihe den niedrigsten Wert aller Versuchsgruppen (Fig. 11, S. 25; Tab. 36). Dies deckte sich sehr gut mit dem Vergleich von Gruppe C und D. Hier wurden ebenfalls die Wirbelanomalien durch eine Halothanezufuhr nicht gesteigert.

Zusammenfassend kann für die Wirbelanomalien gesagt werden:

1. Die Wirbelanomalien kamen spontan mit 1.185% vor.
2. Durch einen 12-stündigen Aufenthalt in der Versuchskammer wurden sie

auf 4.695% gesteigert.

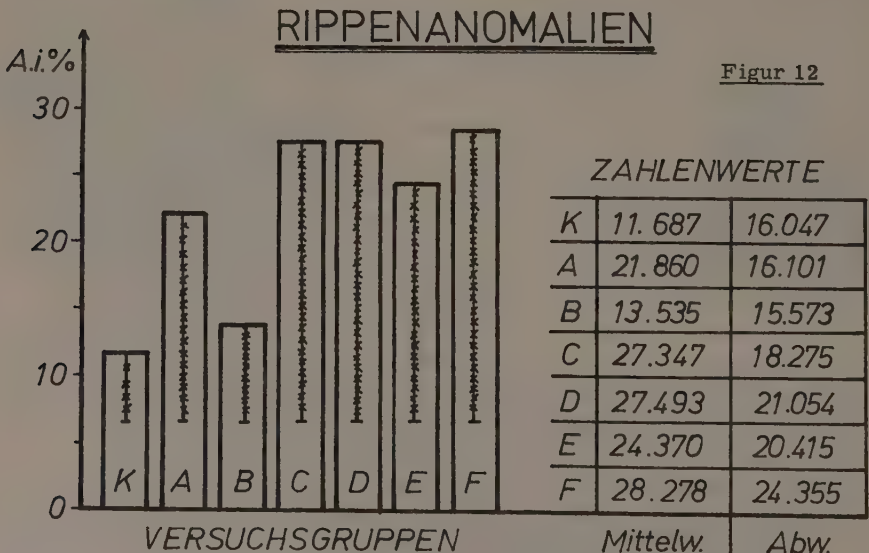
3. Die weitaus höchsten Werte wurden dann festgestellt, wenn in den Versuchen reiner Sauerstoff verwandt wurde (12.154%).
4. Die Dauer der Halothanarkose (6 oder 12std.) hatte auf die Wirbelanomalien keinen Einfluß.
5. Durch höhere Halothankonzentrationen wurden die Wirbelanomalien nicht gesteigert.

b) Rippenanomalien (= R)

Als Rippenanomalie wurde das Vorhandensein zusätzlicher Rippenelemente - als Rudiment oder als vollausgebildete Rippe - gewertet. Diese Rippen waren anatomisch betrachtet immer Lumbalrippen, die ihren Ursprung vom ersten Lumbalwirbel nahmen. Seltene Ereignisse waren die Fusion zweier Rippen oder der Ursprung einer Rippe von einem zusätzlichen Wirbelkörper.

In der Kontrollgruppe kamen die Rippenanomalien mit 11.687% spontan vor (Fig. 12, s.unten).

Durch einen 12-stündigen Aufenthalt der Tiere in der Versuchskammer (Vergleichsgruppe B), wurden die Rippenanomalien im Mittel kaum erhöht



(P 0,2; Tab. 46). An den einzelnen Versuchstagen bestanden jedoch starke Schwankungen mit einem eindeutigen Gipfel (45.240%) am 9n Tag und einem weniger ausgeprägtem (27.027%) am 8n Tag (Fig. 15; S. 35).

Durch eine 12- bzw. 6-stündige Halothanenarkose - Versuch A + E - konnten die Rippenanomalien, die in ihrer Art dieselben blieben, signifikant gesteigert werden (P 0.001; Tab. 46, S. 83). Der Mittelwert stieg in Versuch A auf 21,860% und in Versuch E auf 24,370% an (Tab. 12, S. 63). Während die Werte der Rippenanomalien beider Gruppen vom 6t bis 9t Versuchstag mehr oder weniger denen der Vergleichsgruppe B entsprachen (Fig. 14, 15, 18; S. 34, 35, 38), stiegen sie am 9n und besonders am 10t Tag steil an und lagen hoch signifikant über den Werten der Vergleichsgruppe (P 0.001; Tab. 37, 39, S. 78, 79).

Die Dauer der Halothanenarkose spielte bei Rippenanomalien, wie aus dem Vergleich Versuch A (12 std.) Versuch E 6 std. deutlich hervorgeht, keine entscheidende Rolle.

In Versuch C wurden die Tiere reinem Sauerstoff ausgesetzt (Fig. 16, S. 16). Dadurch stiegen die Rippenanomalien im Mittel auf 27,347% an und lagen hoch signifikant über den Werten der Vergleichsgruppe B (P 0.001; Tab. 46, S. 83). Besonders betroffen waren der 7n und 10t Versuchstag. Hier stiegen die Werte auf 60,869% und 47,826% an (Tab. 38, S. 78). Bei einem Vergleich mit der Gruppe A (0,8% Hal.; 12 std.) fiel auf, daß der gesamte 9. Tag in dieser Gruppe kaum betroffen war (Tab. 41, S. 80).

In Versuch D wurde dem reinen Sauerstoff Halothane hinzugefügt, dadurch änderten sich die Werte auffallend. Denn nicht nur der 7n und 10t Tag wie in Versuch C, sondern der 6t, 7t, 8t, 9n und 10t Versuchstag waren gegenüber der Vergleichsgruppe B signifikant erhöht (P 0.001; Tab. 38b, S. 79). Besonders auffallend war dabei der 9n Tag, denn einerseits war er in Versuch C (reiner Sauerstoff) nicht betroffen, andererseits lag er hier mit 82,875% weit über den bisher erreichten Werten.

In Versuch F (1,2% Hal; 6 std.) wurde die Halothanekonzentration gegenüber Versuch E (0,8% Hal; 6std.) um 50% gesteigert. Dabei nahmen die Rippenanomalien um 4% zu und lagen damit leicht signifikant über denen der Gruppe E (P 0.02; Tab. 45). Dieser Anstieg betraf jedoch nicht alle Versuchstage gleichmäßig, sondern vor allem den 9n Tag. Hier stiegen die Werte auf 92,370% an und lagen höchst signifikant über denen der Vergleichsgruppe.

Zusammenfassend kann für die Rippenanomalien gesagt werden:

1. Bei dem verwandten Stamm kamen die Rippenanomalien mit 11,68% spontan vor.
2. Durch einen 12-stündigen Aufenthalt in der Versuchskammer wurden die Rippenanomalien nicht wesentlich gesteigert (13,535%).
3. In den Versuchen mit Halothanenarkosen waren die Rippenanomalien am 9n Tag stets hoch signifikant gegenüber der Kontroll- und der Vergleichsgruppe B.
4. Der Zeitunterschied der Halothanenarkosen in Versuch A und E spielte bei den Rippenanomalien keine Rolle.
5. Durch eine Konzentrationssteigerung von 0,8% auf 1,2% Halothane konnten die Rippenanomalien am 9n Tag von 60,000% auf 92,307% signifikant gesteigert werden.
6. Bei reinem Sauerstoff waren die Rippenanomalien am 7n und 10t Tag besonders hoch (Tab. 38). Gab man dem reinen Sauerstoff 0,8% Halothane hinzu, fielen die Rippenanomalien am 7n Tag auf die Norm zurück, stiegen aber dafür am 9n Tag auf 82,857% an.

c) Anomalienquote (= Z)

Tote Feten, Resorptionen, Wirbel- und Rippenanomalien wurden unter dem Begriff Anomalienquote (= Z) zusammengefaßt. Der Anteil der einzelnen Faktoren war jedoch sehr unterschiedlich. Die Rippenanomalien erreichten in allen Versuchen die höchsten Werte. Ihnen folgten die Wirbelanomalien, die Resorptionen und schließlich die toten Feten, die mit einer Gesamtzahl von nur 5 Feten prozentual nicht ins Gewicht fielen. Die Resorptionen spielten ebenfalls keine entscheidende Rolle, denn ihr Anteil war in den verschiedenen Gruppen sehr gleichmäßig verteilt. Im Gegensatz dazu waren die Wirbelanomalien recht unterschiedlich verteilt. Aber auch sie hatten keinen entscheidenden Anteil an der Höhe der Anomalienquote. Dafür gab es folgenden Grund. Die Wirbelanomalien kamen selten isoliert vor sondern traten meist in Verbindung mit Rippenanomalien auf. Bei der Auswertung der Anomalienquote wurde nämlich nur darauf geachtet ob, und nicht wie oft, eine Fruchtanlage geschädigt war (Vergleiche die Skelettanomalien Tab. 47-57, S. 84-89 mit den Rippenanomalien Tab. 37-46, S. 78 - 83).

In der Kontrollgruppe K lag die Anomalienquote bei 15,970% (Tab. 64;

Fig. 13, s. unten). Es waren größtenteils Rippenanomalien.

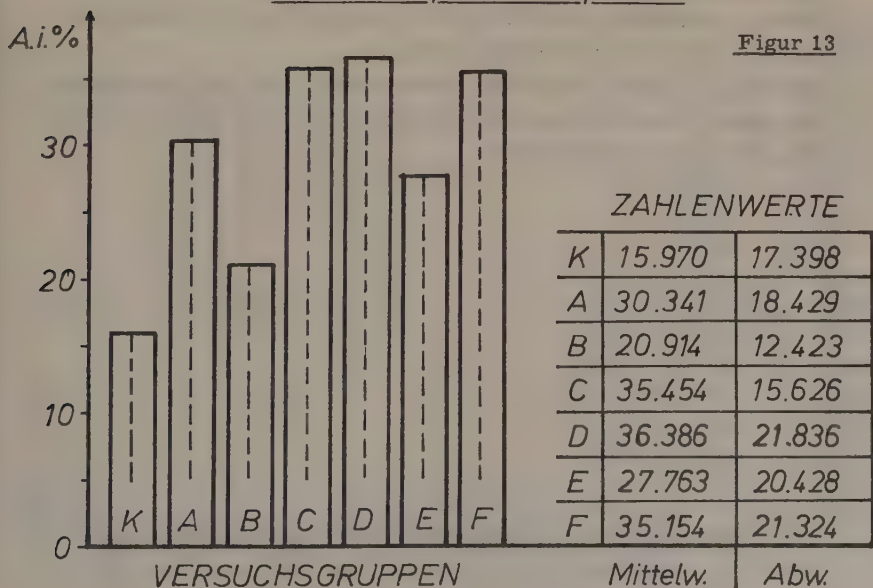
In Vergleichsgruppe B (Preßluft) lag der Wert bei 20,914% (Tab. 64, S. 93), was im Wesentlichen auf die erhöhte Anzahl der Wirbelanomalien zurückzuführen war.

In Versuch A (0,8% Hal; 12std.) und E (0,8% Hal; 6 std.) erreichte die Anomalienquote mit 30,341% bzw. 27,763% einen wesentlich höheren Wert als die Vergleichsgruppe B ($P < 0.001$; Tab. 64, S. 93). Der entscheidende Faktor war in beiden Versuchen der deutliche Anstieg der Rippenanomalien am 9n und 10t Versuchstag (Fig. 14, 18; S. 34, 38; Tab. 37, 39, 46). Die Wirbelanomalien waren im Mittel nicht wesentlich höher als die der Vergleichsgruppe.

In Versuch C (reiner Sauerstoff) ergab sich ein anderes Bild. Die Anomalienquote war nicht nur um etwa 5% höher als in Versuch A (0,8% Hal; 12 std.), sondern es waren auch ganz andere Versuchstage betroffen.

ANOMALIENQUOTE

Summe der Rippen- und Wirbel-
Anomalien plus Resorptionen



So fielen der hohe Wert der Rippenanomalien am 7n Tag und die isolierten Wirbelanomalien am 10t Tag besonders auf (Tab. 38, 48). Ferner zeigte sich, daß in dieser Gruppe nicht nur die meisten, sondern auch - gemeinsam mit Gruppe D (100% O₂; 0,8% Hal.) - die schwersten Wirbelanomalien vorhanden waren.

In Versuch D (100% O₂; 0,8% Hal.) wurde die höchste Anomalienquote aller Versuchsreihen gefunden. Sie lag im Mittel bei 36,386% (Fig. 13; S. 32; Tab. 64) und lag damit ebenfalls hoch signifikant über der Vergleichsgruppe B (Tab. 60, 64).

In Versuch F wurde die Halothanekonzentration gegenüber Versuch E von 0,8% auf 1,2% gesteigert. Dadurch wurden die Wirbelanomalien leicht zurückgedrängt, während sich die Rippenanomalien deutlich steigerten (Tab. 3, 11). Am 9n Versuchstag wurde mit 92,357% die höchste Anomalienquote aller Versuchsreihen erzielt, obwohl der Versuch nur 6 Stunden dauerte. Die Anomalienquote bestand an diesem Versuchstag beinahe nur aus Rippenanomalien.

Zusammenfassend kann für die Anomalienquote gesagt werden:

1. Die Anomalienquote betrug in Kontrollgruppe K 15,970%.
2. Durch den Aufenthalt der Tiere in der Versuchskammer wurde der Wert um etwa 5% auf 20,914% gesteigert.
3. Den weitaus größten Anteil der Anomalienquote stellten die Rippenanomalien. Danach folgten die Wirbelanomalien, die Resorptionen und schließlich die toten Feten.

Figur 14

ANOMALIEN
in %

VERSUCH A

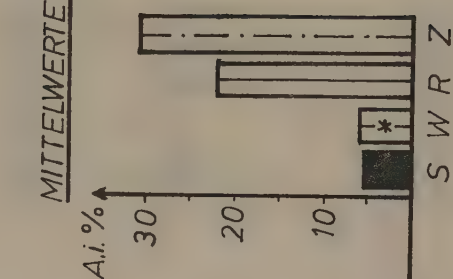
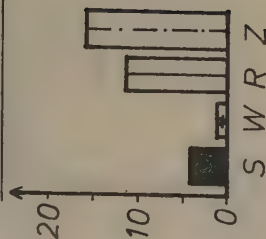
08% Halothane

15l $O_2 \pm 75\%$ 05l $N_2O \pm 25\%$

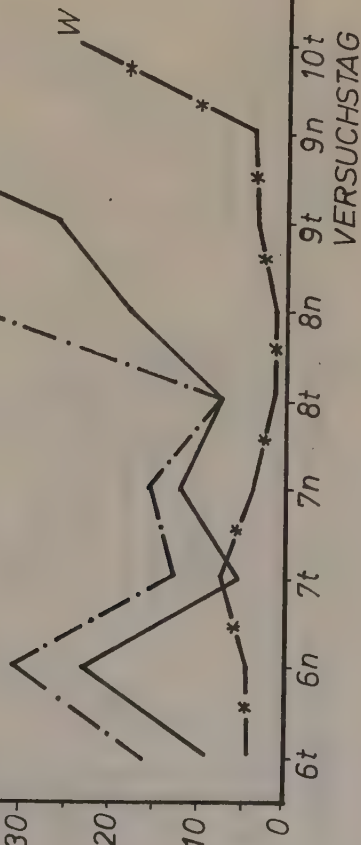
2l/min (flow)

Versuchsd. 12 std.

S = Resorptionen
 W = Wirbelanomalien
 R = Rippenanomalien
 Z = Anomalienquote



A.i. %



VERSUCHSTAG

ANOMALIEN
in %

Figur 15

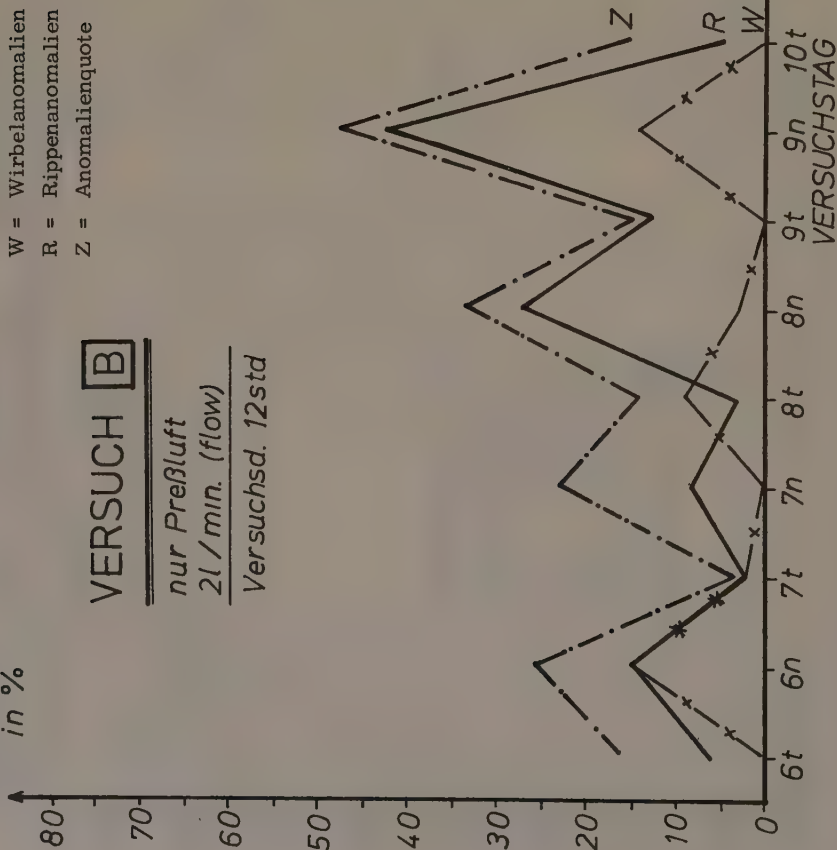
VERSUCH B

nur Preßluft

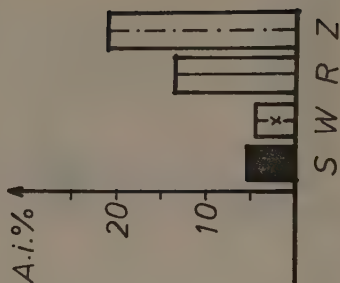
2l / min. (flow)

Versuchsds. 12std

S = Resorptionen
W = Wirbelanomalien
R = Rippenanomalien
Z = Anomalienquote

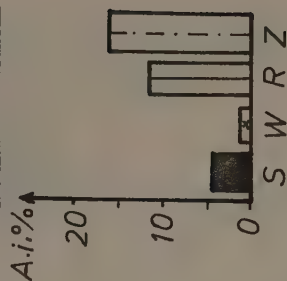


MITTELWERTE v B

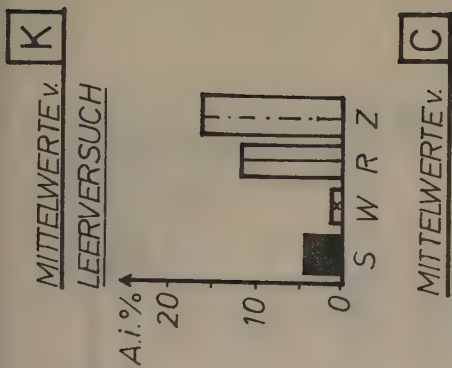
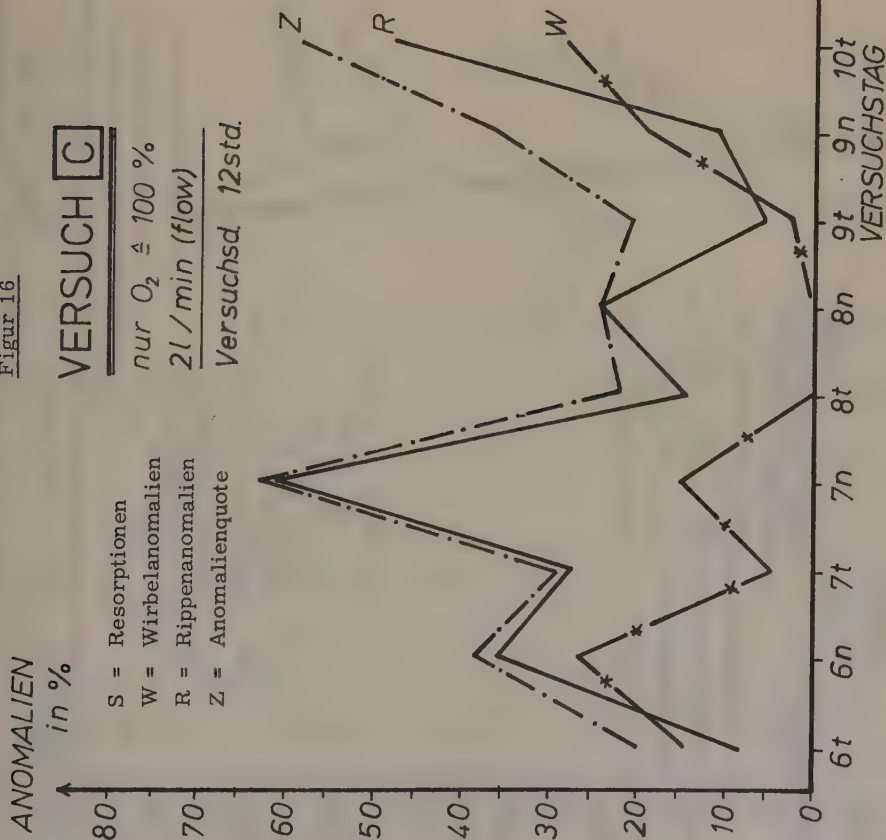


MITTELWERTE v K

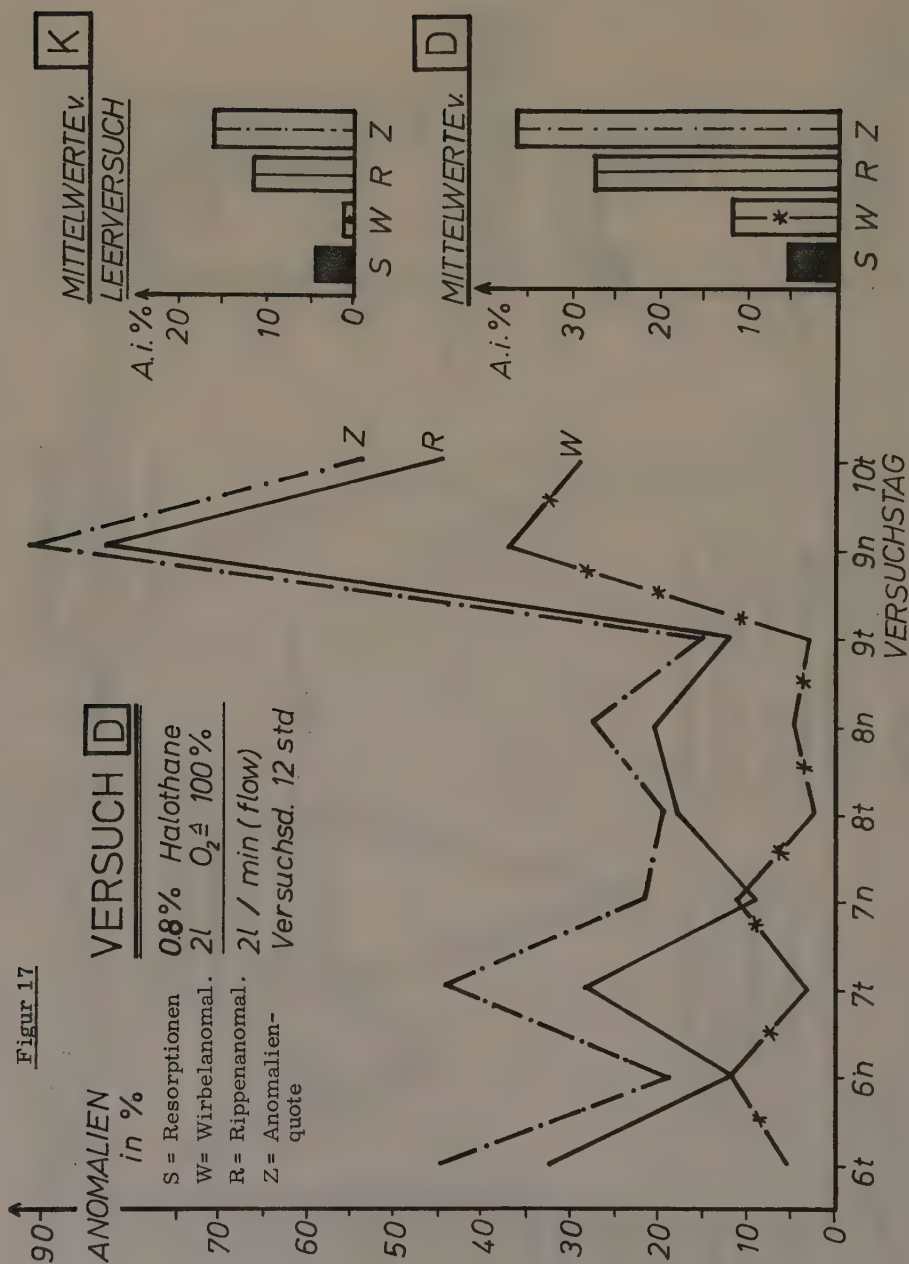
LEERVERSUCH



Figur 16



Figur 17



Figur 18

ANOMALIEN
in %**VERSUCH E**

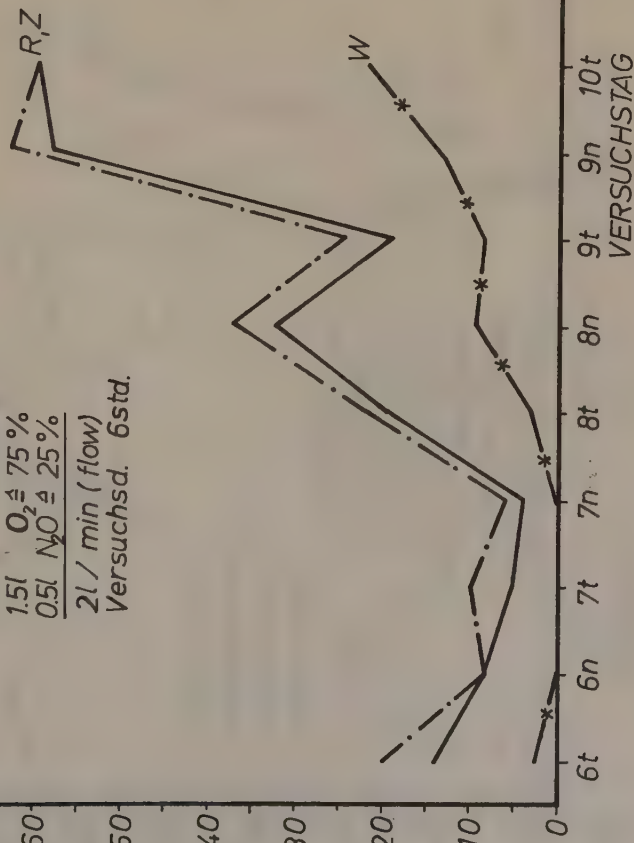
0.8 % Halothane

1.5l $O_2 \pm 75\%$ 0.5l $N_2O \pm 25\%$

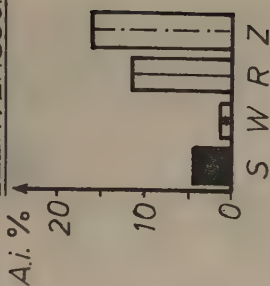
2l / min (flow)

Versuchsd. 6std.

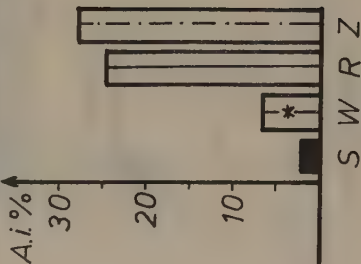
S = Resorptionen
 W = Wirbelanomalien
 R = Rippenanomalien
 Z = Anomalienquote

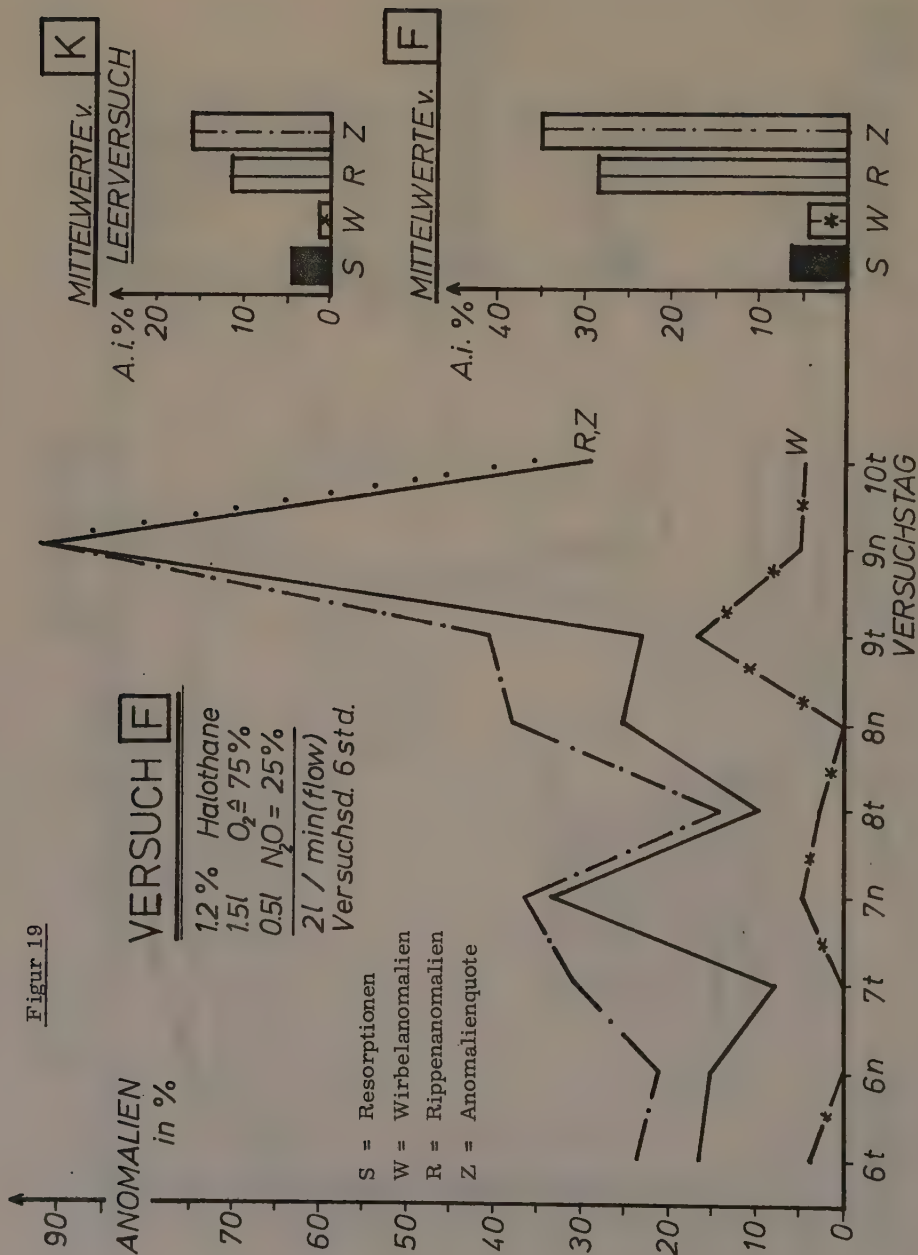


K
 MITTELWERTE
 LEERVERSUCH



E
 MITTELWERTE
 LEERVERSUCH

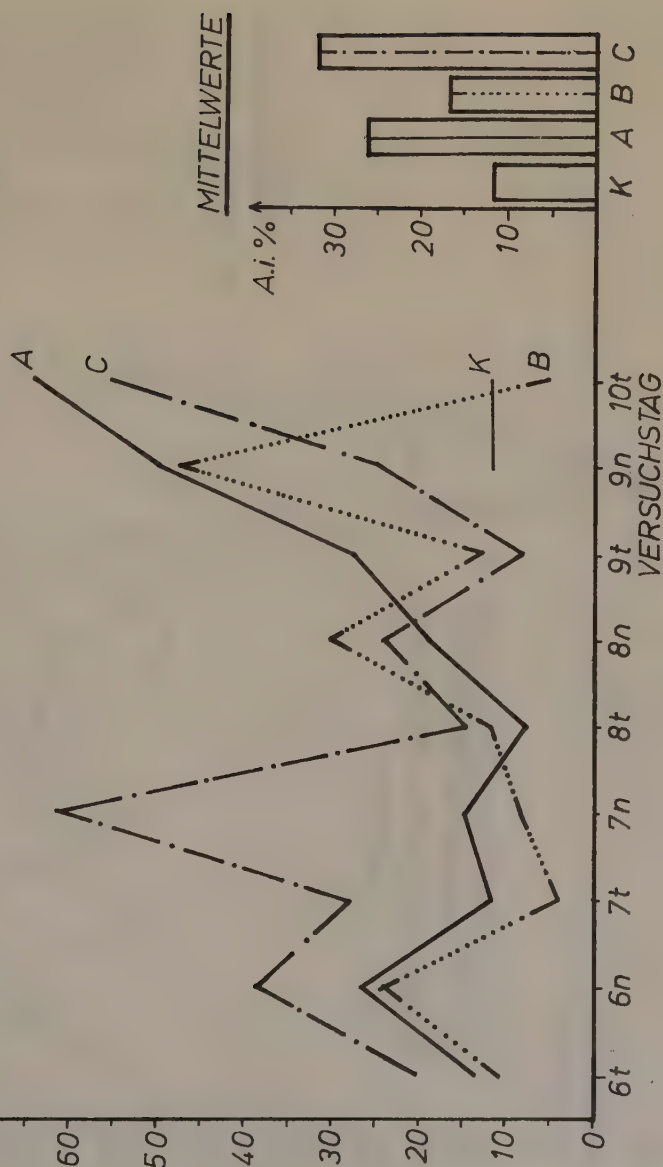


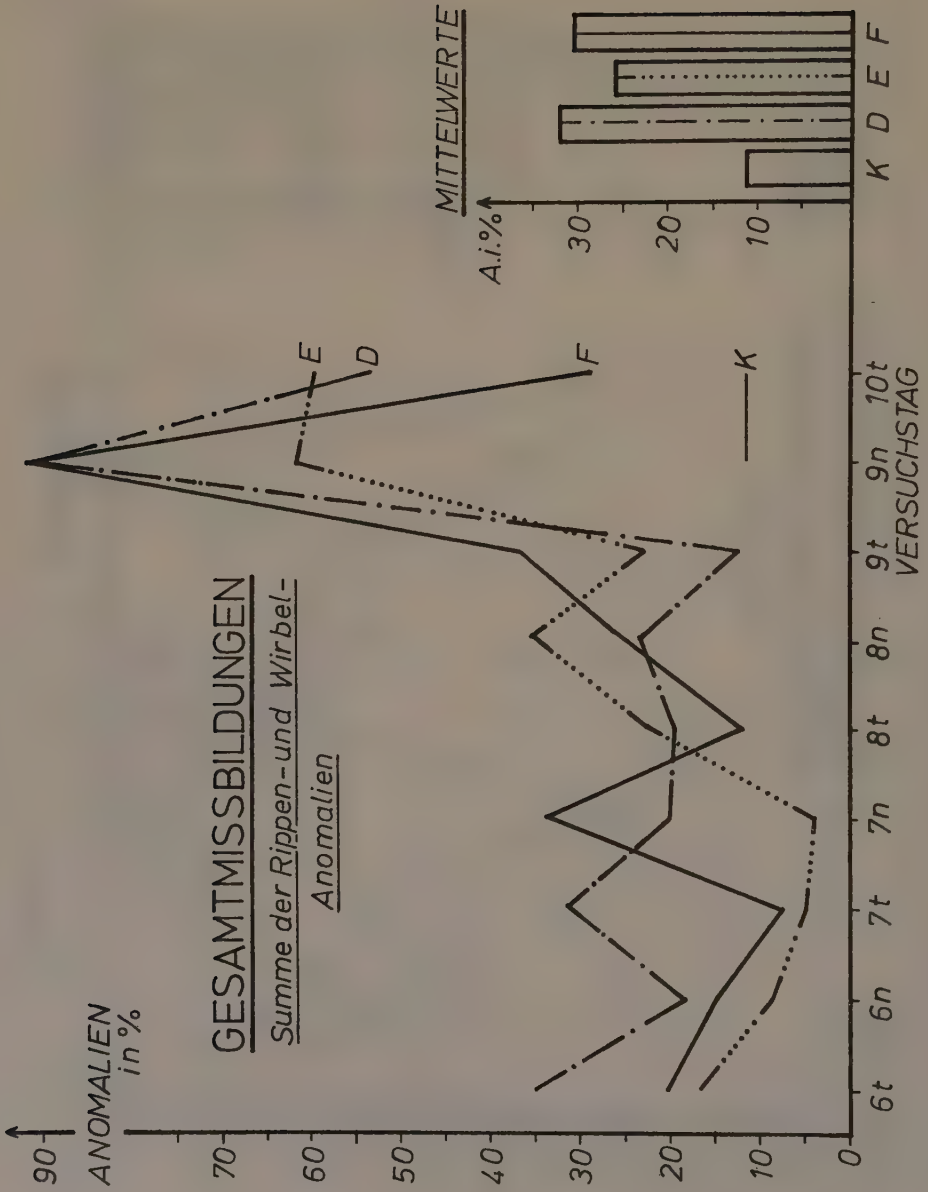


Figur 20

GESAMTMISSBILDUNGEN Summe der Rippen- und Wirbel- Anomalien

ANOMALIEN
in %





DISKUSSION

DISKUSSION

Für die teratogenetische Prüfung neu in die Medizin eingeführter Stoffe hat die amerikanische Lebens- und Arzneimittelaufsichtsbehörde F D A Richtlinien herausgegeben (6). Auch die Weltgesundheitsorganisation gab im Bestreben, die Arbeit auf diesem Gebiet zu koordinieren, Anweisungen für die Prüfung von Arzneimitteln (48). Aus dieser Schrift sollen einige Sätze wiedergegeben werden.

Im Abschnitt 5.7 steht:

"The problem of distinguishing between a minor variation and a malformation is a difficult one. The range of normal variations in each strain of each species must be determined in each laboratory, using the same procedure as in the testing situation."

"A treatment that causes any demonstrable rise in the incidence of malformation above the spontaneous rate can be suspected of having a teratogenic effect."

Wir glauben, daß die von uns beobachteten Anomalien echte Mißbildungen sind. Auch die Zahl der Resorptionen und der Aborte ist unbestreitbar ein Maßstab für die embryotoxischen Wirkungen einer Behandlung. Zieht man die Ansicht Froberg's (1969) in Betracht, der im Rahmen von Teratogenitätsversuchen mit Mäusen die Vermutung aussprach, daß die aufgetretenen Resorptionen ursprünglich mißgebildet gewesen seien, so sind Mißbildungen, Resorptionen und Aborte nur verschiedene Auswirkungen einer Noxe.

Es sollen zu Beginn die entwicklungsphysiologischen und morphologischen Vorgänge beschrieben werden, die sich beim Rattenembryo im untersuchten Schwangerschaftsstadium abspielen. Die Informationen lieferte die Arbeitsgruppe um Th. v. Kreybig (1964a, 1964b, 1964c, 1965a, 1965b, 1967, 1969, 1970), von der die heute gebräuchlichen Laboratoriumstiere genau untersucht wurden.

Aus der Vielzahl der zusammengetragenen Fakten und der erörterten Probleme sollen nur zwei der für unsere Arbeit bedeutsamen entwicklungsphysiologischen Tatsachen erwähnt werden:

1. In dem Schwangerschaftsabschnitt, in dem unsere Versuche durchgeführt wurden (6. - 10. Tag), macht der Rattenembryo folgende Entwicklungs-

schritte durch: Absonderung des Mesoderms innerhalb der Blastocyste; Nidation; Ausbildung der Entocystenscheibe (6. - 7. Tag). Anlage der Primitivorgane; Neurulastadium; Nabelanschluß (8. - 11. Tag). (1965a)

2. Besonders empfindlich für das Entstehen von Mißbildungen ist die Entwicklungsphase nach der Nidation bis zur Ausbildung der Plazenta, d.h. etwa der 6. - 11. Tag. (1965a, 1965b, 1967)

Der amerikanische Anästhesiologe B.R. Fink berichtet in seinem Buch 'Toxicity of Anesthetics' (1968) und an anderer Stelle (1967) von Experimenten mit trächtigen Rattenweibchen, durch die mögliche Teratogenwirkungen von Halothane und Lachgas aufgeklärt werden sollten.

Wie anfangs bereits erwähnt, ging es in dieser Arbeit vornehmlich darum nachzuprüfen, ob und wie weit Halothane für die von Basford und Fink (1968) beschriebenen Skelettanomalien verantwortlich zu machen ist. Daher sollen zunächst ihre Versuchsbedingungen und Versuchsergebnisse genannt werden:

"Sprague-Dawley Ratten wurden am 6.-10. Schwangerschaftstag einer 12-stündigen 0,8%igen Halothane/Lachgas-Narkose ausgesetzt. Dadurch stiegen die Rippenanomalien am 8n, 9n und 10t Tag, die Wirbelanomalien am 8n und 9n Tag gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant an".

Aus folgenden Gründen prüften wir die Ergebnisse des Autors in einer Gruppe von Versuchsreihen:

1. Wir glauben methodische Ungenauigkeiten entdeckt zu haben, durch die möglicherweise die Ergebnisse verfälscht wurden.
2. Das Problem und seine Folgen sind von großer praktischer Bedeutung, da die untersuchten Stoffe routinemäßig verwendet werden und deshalb auf teratogene Potenzen besonders genau geprüft werden sollten.

Die entscheidenden methodischen Fehler, die wir in der beschriebenen Anordnung und Durchführung der Versuche als irreführend auffaßten waren:

1. Die Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Basford und Fink berichteten, daß die bei ihren Versuchstieren aufgetretenen Skelettanomalien auch ohne äußere Beeinflussung des normalen Schwangerschaftsablaufs vorkommen, sie untersuchten jedoch nicht, in welchem Prozentsatz das der Fall ist. Sie verglichen ihre Versuchstiere mit Kontrolltieren, die ebenfalls einer Behandlung unterworfen wurden, nämlich dem Entzug von Nahrung und Flüssigkeit. So erhielten sie zwei relative Werte ohne festen Bezugspunkt. Dieser konstante Bezugspunkt ist aber notwendig, da sich zwei und mehr möglicherweise teratogene Wirkungen nicht additiv ergänzen müssen, sondern unvorhersehbar interferieren können.

Erst unlängst wiesen Peters (1969) und Nilson (1967) darauf hin, daß während der Schwangerschaft bereits ganz geringfügige Faktoren wie Lärmexposition oder das Einspritzen einer physiologischen Kochsalzlösung bei Mäusen zu Gaumenspaltung und Rippenmißbildungen führen können.

2. Der Gewichtvergleich zwischen den narkotisierten und nicht narkotisierten Tieren.

Dieser Vergleich war nach unserer Meinung unzulässig, da beide Versuchsgruppen nicht dem selben Hungerstreß ausgesetzt waren. Dies beweisen unsere Gewichtskontrollen. (Fig. 5 + 6, S. 16, 17; Tab. 10-14, S. 62). Die Autoren meinten jedoch:

"Control groups breathed air and were deprived of both food and water during the treatment period. The control animals lost more weight during the test period but regained it more rapidly, and we believe that the starvation stress was roughly comparable in the two regimes".

3. Die Atembehinderung der Tiere während des Versuchs.

Dies war ein weiterer Punkt, den Basford und Fink (1968) in ihrer Arbeit unbeachtet ließen. Vorversuche zeigten aber, daß sich die Ratten durch An- oder Übereinanderliegen oft stundenlang an der

freien Atmung hinderten. In 2 von 16 Fällen führte das sogar zum Tode des atembehinderten Tieres. Eine Trennung der Tiere durch ein grobmaschiges Gitter hielten wir daher für unbedingt notwendig, zumal der Gasfluß dadurch in keiner Weise gestört wurde. Vielleicht war diese Behinderung auch Ursache dafür, daß Basford und Fink im Mittel stets höhere Anomalienwerte hatten, als sie in der vorliegenden Arbeit gefunden wurden. Denn Ingalls et al. (1952, 1957), Werthmann (1950) und Degenhardt (1954) konnten schon vor einigen Jahren durch einen zeitweiligen Sauerstoffmangel während der Schwangerschaft bei der Maus und beim Kaninchen Wirbel- bzw. Rippenmißbildungen erzeugen.

Auf die Bereitstellung des Futters wurde aus demselben Grund verzichtet, denn es konnte nicht ausgeschlossen werden, daß sich Futterkrumen, die von den leicht narkotisierten Tieren aufgenommen wurden, in der Luftröhre verfangen und so als ständiges Atemhindernis während des Versuchs vorhanden waren. Dies war um so eher möglich, da Halothane die Schleimsekretion der Bronchien hemmt (Colgan 1965) und somit ein selbständiges Austreiben des Fremdkörpers nur schwer möglich gewesen wäre.

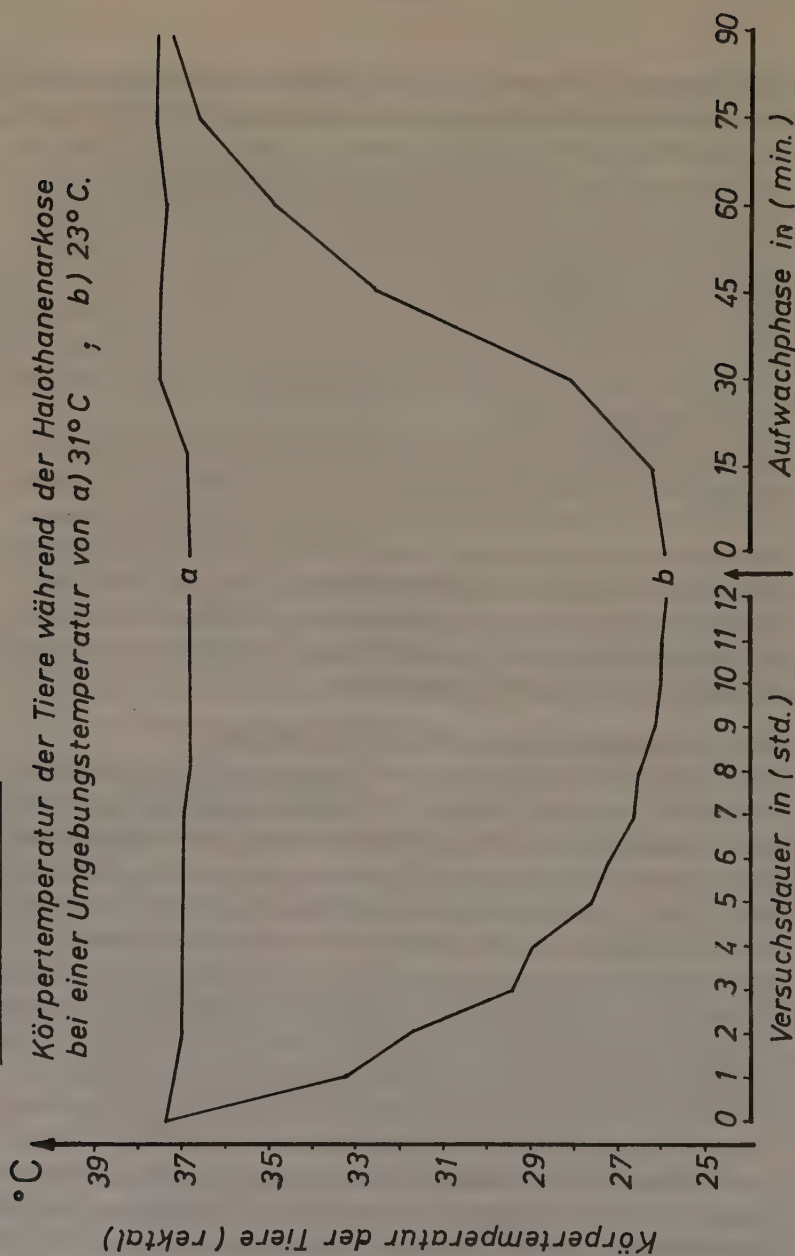
4. Die Umgebungstemperatur während des Versuchs

Basford und Fink (1968) führten ihre Versuche bei einer Zimmertemperatur von 23-26°C durch. Wir stellten jedoch fest, daß bei diesen Temperaturen die rektale Körpertemperatur der narkotisierten Tiere von normalerweise 37,4°C während des Versuchs bis auf 25,9°C abfiel (Tab. 1 S. 46). Dies hatte einerseits den Vorteil, daß dadurch der Grundumsatz der Tiere sicherlich erniedrigt war - darauf ist wahrscheinlich auch der geringere Gewichtsverlust der nicht narkotisierten Tiere zurückzuführen - andererseits mußte dadurch mit schweren Entwicklungsstörungen gerechnet werden. Denn schon vor 40 Jahren konnte Goldschmidt durch einen einmaligen Temperaturschock während der Embryonalentwicklung von *Drosophila* bestimmte Organfehler erzeugen. Gottschewski (1965) schreibt dazu: "Ohne Zweifel gelten die bei Viren, Phagen, *Neurospora* und *Drosophila* gewonnenen Erkenntnisse der Grundlagenforschung für alle Organismen, also auch für das Haustier und den Menschen. Die Abweichung der Reaktion ist umso geringer, je näher zwei Tiergruppen miteinander verwandt sind".

VORVERSUCH:

Figur 1

Körpertemperatur der Tiere während der Halothanenarkose
bei einer Umgebungstemperatur von a) 31°C ; b) 23°C.



Aber nicht nur bei *Drosophila*, sondern auch bei Hasen (Grote 1968) und Hamstern (Smith 1957) konnte durch Unterkühlung in der Schwangerschaft Wirbelmißbildungen erzeugt werden. Als Ursache dafür vermutete Grote (1968) folgendes: "In der Hypothermie kommt es mit sinkender Körpertemperatur zur linearen Abnahme des Glomerulumfiltrates und einer Einschränkung der Rückresorption in die Tubuli (Thauer und Brendel 1962). Die veränderte Nierenfunktion führt zu Elektrolytverschiebungen im Serum und in den Organen. Es ist denkbar, daß die Verschiebung auf den embryonalen Elektrolythaushalt übergreifen und im Sinne einer disionischen Genese der Mißbildungen Entwicklungsstörungen verursachen" (Grote 1968).

Da Edwards (1967) auch für eine kurzfristige Hyperthermie erhöhte Resorptionen, vermindertes Größenwachstum und andere Entwicklungsstörungen für die Ratte und das Schwein nachweisen konnte, galt es eine Umgebungstemperatur zu finden, die die normale Körpertemperatur der Tiere während der gesamten Versuchszeit einigermaßen konstant hielt. Dabei boten sich die Arbeiten von Nikki (1968) und Schöler (1968) an. Sie hatten ebenfalls Langzeitversuche mit Halothane durchgeführt und hielten eine Umgebungstemperatur von $31-32^{\circ}\text{C}$ für besonders günstig. Dies konnte durch die vorliegenden Messungen bestätigt werden (Fig. 1 S. 46).

5. Der Nahrungsentzug während des Versuchs

Da Warkany (1940, 1942), Nelson (1956, 1957) und Runner (1967) durch Vitaminmangel oder kurzfristigen Nahrungsentzug Mißbildungen und Entwicklungsstörungen beim Schwein, bei der Ratte und bei der Maus nachwiesen, hätte auch dieser Punkt nicht unberücksichtigt bleiben dürfen. In der vorliegenden Arbeit wurde auf die Untersuchungsergebnisse von Böll (1972) zurückgegriffen, der im Rahmen dieser Untersuchungsreihe das spezielle Problem des Hungerns und des Durstens der Tiere während der Schwangerschaft übernahm. Dabei stellte sich heraus, daß die Mißbildungsrate der Rippenanomalien selbst durch kurzfristigen Nahrungsentzug gesteigert wurde. Böll (1972) führt dies auf eine Störung im Glucosestoffwechsel zurück, wie es auch schon von Landauer (1962a, 1962b) durch Insulin Injektionen in den Dottersack des Hühnchenkeimes und Chomette (1955) sowie Brinsmade (1957) nachgewiesen wurde.

An dieser Stelle könnte man einwenden, daß für die Vergleichsgruppe ebenfalls hohe Anomalienwerte gefunden wurden, obwohl die meisten der aufgeführten Punkte für sie gar nicht zutraf und daß daher die verschiedenen

Untersuchungsergebnisse höchstwahrscheinlich auf eine unterschiedliche Stammesempfindlichkeit zurückzuführen war. Diese Erklärung wäre denkbar, aber es konnte auch nicht ausgeschlossen werden, daß bei den narkotisierten Tieren der Temperaturschock, bei den nicht narkotisierten Tieren die Umweltveränderung der entscheidende Faktor für die Höhe der Anomalien war.

Hier wurde noch einmal besonders deutlich, wie ungünstig es war, daß Basford und Fink (1968) keine echten Kontrollwerte angaben. Nur so hätte geklärt werden können, welche Ursache der entscheidende Faktor für die hohen Anomalienwerte ihrer Arbeit war und in welchem Verhältnis die einzelnen Faktoren zueinander standen. Trotz all dieser Verbesserungen ergaben sich jedoch auch in der vorliegenden Arbeit eine Reihe von Befunden, die für die Versuchsreihe in denen Halothane verwandt wurde, besonders typisch waren.

1. Der starke Einfluß des Versuchs auf das Gewicht der Muttertiere.
2. Die erhöhten Rippenanomalien am 9n und 10t Tag.
3. Die erhöhten Wirbelanomalien am 9n und 10t Tag, die aber nicht auf die Halothanenarkosen zurückgeführt werden konnten.
4. Die abortive Wirkung zwischen dem 7t und 9t Tag.

Wie schon erwähnt, hatten die Halothanenarkosen einen starken Einfluß auf das Gewicht der Muttertiere. Da die Versuchsbedingungen (Versuch B), der Sauerstoff (Versuch C) und das Lachgas (Pausch 1972) als mögliche Ursache für diese Erscheinung ausschieden, mußte der Grund hierfür beim Halothane selbst gesucht werden. Weiter mußte geklärt werden, ob die ungeborenen Feten oder das Muttertier der entscheidende Faktor für die Gewichtsdivergenz, die sich mit der Vergleichsgruppe B bot, war. Hochrechnungen ergaben, daß die Gewichtsdivergenz weder auf die Menge der Resorptionen noch auf die Anzahl oder das Gewicht der ausgetragenen Feten zurückzuführen war. Sondern es lag beim Muttertier selbst. Als Ursache für den Gewichtsverlust könnte man die von Barton (1963), Benicke (1964), Bunker (1963), Burnap (1958), Chamberlain (1963), Deacon (1963), Virtue (1958) beschriebenen Leberschädigungen nach Halothane in Betracht ziehen. Da sich die Tiere aber im Laufe der Schwangerschaft recht gut erholten, ist es wahrscheinlicher, daß der Gewichtsverlust der Muttertiere auf die Nachwirkung einer längerdauernden Narkose zurückzuführen war. Es wäre sicher-

lich ein Trugschluß anzunehmen, der unvermeidliche Gewichtsverlust sei die Ursache für die Mißbildungen, denn zu deutlich war die Abhängigkeit der Rippenanomalien von der Halothanekonzentration.

Fink fand bei seinen Versuchen die Rippenanomalien am 8t, 9n und 10t Tag erhöht. Dies konnte nur für den 10t Tag eindeutig bestätigt werden. Am 8t Tag waren die Rippenanomalien in den vorliegenden Versuchen nicht vorhanden und für den 10t Tag war der Zusammenhang mit der Halothanzufuhr nicht zwingend, denn sie konnten weder durch längere Versuchsdauer noch durch eine Konzentrationssteigerung erhöht werden. Ferner wurde durch reinen Sauerstoff am 10t Tag ähnlich hohe Werte erzielt, sodaß eine Sauerstoffintoxikation nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei den nachfolgenden Überlegungen wurde daher dieser Tag ausgeschlossen.

Als Ursache dieser Anomalien konnte - wie oben bereits gesagt - nicht der Gewichtsverlust der Muttertiere in Betracht gezogen werden, denn ansonsten hätten die Rippenanomalien der Gruppe E 24,370% und F 28,278% - in beiden Gruppen war ein geringerer Gewichtsverlust - unter denen der Gruppe A 21,860% liegen müssen. Dies war jedoch nicht der Fall (Fig. 5, 6 S. 16, 17; Tab. 4, 8, 9).

Auf Grund dieser und anderen Tatsachen kann man nicht umhin, eine direkte Schädigung des Feten durch die Halothanenarkosen in Betracht zu ziehen, zumal Halothane die Plazentaschranke ungehindert passieren kann. Als mögliche Ursache müßte man ein vermindertes Zellwachstum, wie Fink und Kenny (1968) für Zellkulturen von Säugetieren im Anschluß von Halothanenarkosen nachweisen konnten, in Betracht ziehen.

Es wäre aber auch denkbar, daß die Stoffwechselmetaboliten von Halothane Brom (Stier 1964), Chlor (Stier 1964b; von Dyke 1964) und Trifluoressigsäure (Stier und Alter 1966a) die entscheidenden Faktoren für diese Anomalien waren. So schrieben Stier und Alter (1966b):

"Die Frage, ob die bekannte Dehalogenierung des Halothane im Organismus von Tier und Mensch eine in diesem Sinne toxische Biotransformation darstellt, kann nur durch eine detaillierte Kenntnis von Art und Menge der Metaboliten und von Ort und Mechanismus des Stoffwechsels beantwortet werden." Sollte es zu einer toxischen Schädigung kommen, so bieten die Autoren folgende hypothetische Erklärung an: "Halothane, vielleicht auch Trifluoressigsäure, könnten mit dem entgiftenden Abbau anderer Stoffe und nach neuen Erfahrungen über die Biochemie mikrosomale Enzyme (Conney

et al. 1965) auch mit dem Stoffwechsel körpereigener Substanzen kompetieren. Die letztgenannte Interferenz würde sich dann ungünstig auswirken, wenn genetisch bedingt oder durch andere widrige Umstände der normale Abbauweg solcher Stoffe verschlossen würde und dadurch nur noch der mit Halothane gemeinsame, zum Engpaß gewordene Nebenweg bliebe (Stier und Alter 1966)." Durch die eingeschränkte Nierenfunktion könnten solche "widrige Umstände", die zum Verschuß der normalen Abbauwege führen, vorgelegen haben. Wies doch bereits Blackmore et al. (1960) darauf hin, daß eine 2%ige Halothanenarkose am Hund von einer deutlichen Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate begleitet war. Dasselbe beobachtete Mazze et al. (1968) und Gras et al. (1963) beim Menschen.

Die gehemmte Diurese nach Halothanenarkosen und der Flüssigkeitsentzug, für den Barry et al. (1964) einen besonders starken Rückgang der Glomerulumfiltrationsrate nachweisen konnte, könnte im vorliegenden Fall die Ursache dafür gewesen sein, daß es zu einer Stoffwechselmetabolitenanreicherung kam, die dann ihrerseits die toxische Schädigung des Embryos herbeiführte.

Fink fand bei seinen Untersuchungen die Wirbelanomalien am 8t und 9n Tag und führte dies auf die Einwirkung von Halothane zurück. Dies konnte jedoch durch keine der vorliegenden Versuchsreihen bestätigt werden. Zwar kamen in den Versuchen in denen Halothane verwandt wurde ebenfalls - hier am 10t Tag - Wirbelanomalien vor, doch konnte man diese nicht zwingend auf den Einfluß von Halothane zurückführen. Denn weder die unterschiedliche Zeitdauer (Versuch A 12std. und E 6std.) noch die unterschiedliche Konzentration (Versuch E 0,8% Hal. und F 1,2% Hal.) waren mit einer Steigerung der Wirbelanomalien verbunden.

Vieles sprach jedoch dafür, daß die Wirbelanomalien in den vorliegenden Versuchen durch den Sauerstoff bedingt waren. So der Versuch C. Hier erhielten die Tiere nur reinen Sauerstoff; die Wirbelanomalien waren jedoch ebenfalls am 9n und 10t Tag auf 18,921 bzw. 28,262% erhöht. Zusätzlich trat noch ein früher Gipfel mit 26,471% am 6n Tag auf. Erschwerend muß noch hinzugefügt werden, daß die Wirbelanomalien nicht nur in ihrer Häufigkeit, sondern auch in ihrem Schweregrad zunahmen. Dies läßt sich gut mit den Vermutungen von Dubios (1962) in Einklang bringen, der schreibt: "it (Sauerstoff) may produce side effects of cellular toxicity, if given a high concentration over too long a period of time."

In einem Leitartikel von Lancet (1969) heißt es "The finding in both adults and infants strongly indicate, that long exposure to over 80% oxygen is associated with pulmonary fibroplasia". Diese Lungenfibrose könnte die Ursache manigfaltiger Fehlsteuerungen werden und somit auch die Ursache für die hohen Anomalienquote sein, die in Versuch C (100% O₂) erreicht wurde.

Die abortive Wirkung von Halothane

An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die Schwangerschaft der Tiere nur durch den morgendlichen Vaginalpfropf nachgewiesen wurde, um mögliche Infektionsübertragungen durch den Vaginalabstrich zu vermeiden (Parish 1968). Es ist klar, daß allein durch diese Methode eine gewisse Anzahl von Pseudoschwangerschaften diagnostiziert wurden. Letztere können übrigens auch durch das Verhalten des männlichen Tieres hervorgerufen werden, "if female rats received stimulation soon enough after the value partner had ejaculated sperm transport and subsequent pregnancy were inhibit (Adler et al. 1970). Trotzdem war es überraschend, wie einheitlich die Pseudoschwangerschaften in allen Vergleichsgruppen und an allen Vergleichstagen diagnostiziert wurden (338 Muttertiere). Ganz anders war dagegen die Situation bei den mit Halothane narkotisierten Tieren (319 Muttertiere). Am 6t - 6n und 9n - 10t Versuchstag waren die diagnostizierten Pseudoschwangerschaften genau so groß wie die der Vergleichsgruppen. Zwischen dem 7t - 9t Tag stiegen sie jedoch so steil an (P 0.001; Tab. 19), daß ein zusätzlicher Faktor mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden mußte. Der Zeitraum in dem die Aborte anstiegen deckt sich mit dem Zeitraum, in dem das Ei im Uterus implantiert (Kreybig 1964, 1965, 1966; Witchi 1962). Insofern kommt dieser Zeitraum nicht überraschend, denn, so schreibt Kreybig (1965), "die Ausbildung des Embryos bzw. die Placentation bedeuten einen wesentlichen Inflexionspunkt der Embryogenese, der auch in der gynäkologischen Praxis als eine Phase erhöhter Abortgefahr längst bekannt ist". Baedke und Müller (1965) konnten nach Phenacetingaben ebenfalls vermehrt Pseudoschwangerschaften bei der Ratte nachweisen. Als Ursache hierfür nahmen sie eine verminderte Aufnahmebereitschaft der Uterusschleimhaut, infolge toxischer Schädigung des Muttertieres, an. Bei Halothane braucht es nicht unbedingt eine toxische Schädigung des Muttertieres gewesen zu sein, auch eine Minderdurchblutung des Uterus - aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung von Halothane (Raventós 1956, Burn

1957, Miller and Biscoe, Wyant et al. 1958) - könnte zu der erhöhten Anzahl von Aborte führen.

Für die abortive Wirkung von Halothane gäbe es zwei Arbeitshypothesen:

1. Die stark geschädigten Feten wurden abortiert, während die weniger geschädigten Feten (nur leichte Mißbildungen, die mit dem Leben vereinbar sind) zur Welt gebracht wurden. "A high proportion of early abortuses are maleformed" (Smithless 1967).
2. Die stärker geschädigten Muttertiere abortierten, während die weniger geschädigten Muttertiere mißgebildete Feten zur Welt brachten.

Zusammenfassung

Will man Wissenschaft nicht l'art pour l'art betreiben, muß man sich am Ende einer Untersuchung fragen, in wie weit die gefundenen Ergebnisse die Praxis tangieren. Selbstverständlich ist es nicht zulässig, sie direkt auf den Menschen zu übertragen. Ist es doch bekannt, daß die Ratte einerseits auf teratogene Einflüsse wesentlich sensibler reagiert als andere Säugetiere oder gar der Mensch, andererseits sind Arzneimittel bekannt, die beim Menschen grausame Mißbildungen verursachen, dem Rattenfeten aber in keiner Weise schaden, so z.B. das Thalidomid.

Aber gerade das sollte uns vorsichtig werden lassen, denn durch diese Studie ist auf jeden Fall die Erhöhung der Rippenanomalien und die abortive Wirkung von Halothane bei der Ratte eindeutig bewiesen.

Wenn die Studie von (1972) mit der nötigen Sorgfalt durchgeführt worden ist - und wir zweifeln nicht daran - gibt es bereits Hinweise dafür, daß Halothane in der frühen Schwangerschaft auch beim Menschen abortiv wirkt. Die Frage lautet also demnächst nicht mehr ob, sondern warum ruft Halothane bei der Ratte und beim Menschen die unerwünschten Nebenwirkungen in der Schwangerschaft hervor.

ANHANG

(TABELLEN UND STATISTISCHE AUSWERTUNGEN)

- I. FETENGEWICHTE
- II. FETENLÄNGEN
- III. RESORPTIONEN
- IV. EINFLUSS DES VERSUCHS AUF DAS GEWICHT DES
MUTTERTIERES
- V. ABORTIVE WIRKUNG VON HALOTHANE
- VI. ANOMALIEN
 - a) Wirbelanomalien
 - b) Rippenanomalien
 - c) Gesamtanomalien
 - d) Anomalienquote

ABKÜRZUNGEN:

- + leicht signifikant
- ++ signifikant
- +++ hoch signifikant

I. FETENGEWICHTE

Zunächst wurde der Mittelwert der Fetengewichte pro Muttertier errechnet.
Mit Hilfe dieser Werte wurde das mittlere Fetengewicht pro Gruppe errechnet.

Tab. 1

Gruppe	Zahl der Mütter	FETENGEWICHT		Gruppe	Zahl der Mütter	FETENGEWICHT		Student- t-Test
		Mittel- wert	Standard- abweichung			Mittel- wert	Standard- abweichung	
K	19	3.779	0.536	A	72	3.580	0.547	0.2
K	19	3.779	0.536	B	35	3.377	0.445	0,005 ++
K	19	3.779	0.536	C	36	3.709	0.847	0.8
K	19	3.779	0.536	D	36	3.648	0,624	0.5
K	19	3.779	0.536	E	36	3.818	0.621	0.9
K	19	3.779	0.536	F	34	3.521	0.621	0.2

II. FETENLÄNGE

Zunächst wurde die mittlere Fetenlänge pro Muttertier errechnet. Mit Hilfe dieser Werte wurde die mittlere Fetenlänge pro Gruppe ermittelt.

Tab. 2

Gruppe	Zahl der Mütter	FETENLÄNGE		Gruppe	Zahl der Mütter	FETENLÄNGE		Student-t-Test P
		Mittelwert	Standardabweichung			Mittelwert	Standardabweichung	
K	19	32.028	2.716	A	71	33.158	2.618	0.1
K	19	32.028	2.716	B	35	32.387	1.871	0.6
K	19	32.028	2.716	C	36	32.862	0.368	0.1
K	19	32.028	2.716	D	36	32.790	2.666	0.1
K	19	32.028	2.716	E	36	33.186	2.243	0.1
K	19	32.028	2.716	F	34	32.036	2.956	0.995
B	35	32.387	1.871	A	71	33.158	2.618	0.2
B	35	32.387	1.871	C	36	32.862	0.368	0.2
B	35	32.387	1.871	D	36	32.790	2.666	0.2
B	35	32.387	1.871	E	36	33.186	2.243	0.2
B	35	32.387	1.871	F	34	32.036	2.956	0.6

III. RESORPTIONEN in % pro IMPLANTATIONSSTELLEN

Tab. 3

Gruppe	Feten- zahl	RESORPTIONEN		Gruppe	Feten- zahl	RESORPTIONEN		Student- t-Test P
		Mittel- wert	Standard- abweichung			Mittel- wert	Standard- abweichung	
K	242	4.545	10.100	A	795	5.611	16.106	0.4
K	242	4.545	10.100	B	383	5.482	13.802	0.4
K	242	4.545	10.100	C	384	5.728	12.948	0.3
K	242	4.545	10.100	D	393	5.665	13.961	0.3
K	242	4.545	10.100	E	407	2.211	5.536	0.001
K	242	4.545	10.100	F	367	6.339	17.586	0.2
B	383	5.482	13.802	A	795	5.611	16.106	0.9
B	383	5.482	13.802	C	384	5.728	12.948	0.8
B	383	5.482	13.802	D	393	5.665	13.961	0.9
B	383	5.482	13.802	E	407	2.211	5.536	0.001
B	383	5.482	13.802	F	367	6.339	17.586	0.4

IV. EINFLUSS DES VERSUCHS AUF DAS GEWICHT DES MUTTERTIERES

1. Die Mütter wogen vor der Begattung 210 - 240 g.
2. Die Mütter nahmen bis zum Versuch $27g \pm 2,68g$ zu.
3. Das unmittelbar vor dem Versuch erreichte Muttergewicht wurde zum Nullpunkt erklärt, da die Gewichtsunterschiede bis zu diesem Zeitpunkt rein zufälliger Natur waren.

Abkürzungen

v.V. = vor dem Versuch

n.V. = nach dem Versuch

24 = 24 Stunden nach Beendigung des Versuchs

48 = 48 Stunden nach Beendigung des Versuchs

Sec. = Tag der Schnittenbindung (= 20. Schwangerschaftstag)

Tab.4

VERSUCH	K	Kontrolltiere		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student- t-Test
				12std.	2,0 l/min (FLOW)		
Zeitpunkt d. Gewichts	Zahl d. Mütter	MÜTTER- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	20	0.000	-	72	-0.000	-	1.0
n.V.	20	5.250	3.431	72	-12.638	4.279	0.001++++
24	20	7.500	5.256	72	-15.555	10.399	0.001 +++
48	20	13.000	6.958	72	-12.5689	12.190	0.001 +++
Sec.	20	65.000	35.577	72	50.833	28.692	0.1

Tab.5

VERSUCH	K	Kontrolltiere		B	Nur Preßluft 2,0 l/min (Flow)		Student t-Test
				12std.			
Zeitpunkt	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	20	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.V.	20	5.250	3.431	36	-14.722	5.970	0.001 +++
24	20	7.500	5.256	36	1.250	9.439	0.01 ++
48	20	13.000	6.958	36	5.555	9.767	0.005 ++
Sec.	20	65.000	35.577	36	59.305	29.330	0.6

Tab.6

VERSUCH	K	Kontrolltiere		C 12std.	Sauerstoff 100 % 2,0 l/min (Flow)		Student- t-Test
Zeitpunkt d. Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	220	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.V.	20	5.250	3.431	36	-13.611	4.569	0.001 +++
24	20	7.500	5.256	36	0.694	1.017	0.001 +++
48	20	13.000	6.958	36	4.444	111636	0.005 ++
Sec.	20	65.000	35.577	36	61.805	28.814	0.8

Tab.7

VERSUCH	K	Kontrolltiere		D 12std.	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂ = 100 % 2,0 l/min (FLOW)		Student t-Test
Zeitpunkt d. Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	20	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.V.	20	5.250	3.431	36	-11.111	3.404	0.001 +++
24	20	7.500	5.256	36	17.777	9.521	0.001 +++
48	20	13.000	6.958	36	-16.805	10.899	0.001 +++
Sec	20	65.000	35.577	36	47.083	31.473	0.1

Tab.8

VERSUCH	K	Kontrolltiere		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
				6 std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	p
v.V.	20	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.v.	20	5.250	3.431	36	-7.916	4.205	0.001 +++
24	20	7.500	5.256	36	-4.583	6.587	0.001 +++
48	20	13.000	6.958	36	-0.833	8.823	0.001 +++
Sec.	20	65.000	35.577	36	65.972	27.847	0.95

Tab.9

VERSUCH	K	Kontrolltiere		F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
				6 std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	p
v.V.	20	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.v.	20	5.250	3.431	36	-8.428	5.393	0.001 +++
24	20	7.500	5.256	36	-6.388	8.572	0.001 +++
48	20	13.000	6.958	36	-1.250	8.051	0.001 +++
Sec.	20	65.000	35.577	36	49.861	31.993	0.2

Muttergeichte

Tab.10

VERSUCH	B	Nur Preßluft		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
V.V.	36	0.000	-	72	0.000	-	1.0
n .V.	36	-14.722	5.970	72	-12.638	4.279	0.05 ++
24	36	1.250	9.439	72	-15.555	10.399	0.001 +++
48	36	5.555	9.767	72	-12.569	12.190	0.001 +++
Sec.	36	59.305	29.330	72	50.833	28.692	0.1

Tab.11

VERSUCH	B	Nur Preßluft		C	Sauerstoff 100%		Student t-Test
	12std	2,0 l/min(Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.v.	36	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.v.	36	-14.722	5.970	36	-13.611	4.569	0.4
24.	36	1.250	9.439	36	0.694	1.017	0.8
48.	36	5.555	9.767	36	4.444	11.636	0.7
Sec.	36	59.305	29.330	36	61.805	28.814	0.8

Tab.12

Versuch	B 12std.	Nur Preßluft 2,0 l/min (Flow)		D 12 std.	0,8% Halothane 2,0 l O ₂ = 100% 2,0 l/min (Flow)		Student t-Test
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	36	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.V.	36	-14.722	5.970	36	-11.111	3.404	0.005 ++
24	36	1.250	9.439	36	-17.777	9.521	0.001 +++
48	36	5.555	9.767	36	-16.895	8.823	0.001 +++
Sec.	36	59.305	29.330	36	47.083	31473	0.1

Tab .13

VERSUCH	B 12std.	Nur Preßluft 2,0 l/min (Flow)		E 12std.	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O 2,0 l/min (Flow)		Student t-Test
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	36	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.V.	36	-14.722	5.970	36	-7.961	4.205	0.001 +++
24	36	1.250	9.439	36	-4.583	6.587	0.005 ++
48	36	5.555	9.767	36	-0.833	8.823	0.005 ++
Sec.	36	59.305	29.330	36	65.972	27.847	0.4

MUTTERGEWICHTE

64

Tab.14

VERSUCH	B	Nur Preßluft		F	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (FLOW)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	36	0.000	8	36	0.000	-	1.0
n.V.	36	-14.722	5.970	36	-8.428	5.393	0.001 +++
24	36	1.250	9.439	36	-6.388	8.752	0.001 +++
48	36	5.555	9.767	36	-1250	8.051	0.005 ++
Sec.	36	59.305	29.330	36	49.861	31.993	0.2

Tab.15

VERSUCH	E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	6std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
	Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	
v.V.	36	0.000	-	36	0.000	-	1.0
n.V.	36	-7.916	4.205	36	-8.428	5.393	0.7
24	36	-4.583	6.587	36	-6.388	8.752	0.4
48	36	-0.833	8.823	36	-1.250	8.051	0.9
Sec.	36	65.972	27.847	36	49.861	31.993	0.025 +

MUTTERGEWICHTE

Tab.16

VERSUCH	F	1,2 % 1,5 1 0,5 1	Halothane O ₂ N ₂ O	A	0,8 % 1,5 1 0,5 1	Halothane O ₂ N ₂ O	Student t-Test
	6 std.	2,0 ml/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	36	0,000	-	72	0.000	-	1.0
n.V.	36	-8.428	5.393	72	-12.638	4.279	0.001 +++
24	36	-6.388	8.752	72	-15.555	10.399	0.001 +++
48	36	-1.250	8.051	72	-12.569	12.190	0.001 +++
Sec.	36	49.861	31.993	72	50.833	28.692	0.9

Tab.17

VERSUCH	D	0,8 % 2,0 1	Halothane O ₂ ≈ 100%	A	0,8 % 1,5 1 0,5 1	Halothane O ₂ N ₂ O	Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Zeitpunkt d.Gewichts	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.V.	36	0.000	-	72	0.000	-	1.0
n.V.	36	-11.111	3.404	72	-12.638	4.279	0.1
24	36	-17.777	9.521	72	-15.555	10.399	0.4
48	36	-16.805	10.899	72	-12.569	12.190	0.2
Sec.	36	47.083	31.473	72	50.833	28.692	0.7

Tab. 18

VERSUCH	E		A		Student t-Test		
		0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O			
	6std.	2,0 l/min (FLOW)	12std.	2,0 l/min (FLOW)			
Zeitpunkt d. Gewichts	Zahl d. Mütter	Standard- abweichung	Standard- abweichung	Zahl d. Mütter	Mutter- gewicht	Standard- abweichung	P
v.v.	36	0.000	-	72	0.000	-	1.0
n.V.	36	-7.916	4.205	72	-12.638	4.279	0.001 +++
24	36	-4.583	6.587	72	-15.555	10.399	0.001 +++
48	36	-0.833	6.823	72	-12.569	12.190	0.001 +++
Sec.	36	65.972	27.847	72	50.833	28.692	0.001 ++

V. ABORTIVE WIRKUNG VON HALOTHANE

Abkürzungen:

- / a / Unter dieser Spalte steht die Anzahl der Tiere,
die für den Versuch vorgesehen war.
- / b / Unter dieser Spalte steht die Anzahl der Tiere,
die nötig war, um die für den Versuch vorgesehene
Anzahl der Tiere zu erreichen.
- / Q / Q ist der Quotient aus den Zahlen a und b.
b ist dabei der Zähler.
- t tags ($8^{\text{00}} - 20^{\text{00}}$)
- n nachts ($20^{\text{00}} - 8^{\text{00}}$)

Tab.19

ABORTIVE WIRKUNG VON HALOTHANE

VERGLEICH			VERSUCHSTIERE MIT HALOTHANE				VERSUCHSTIERE OHNE HALOTHANE		Student t-Test
Versuchstag	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	Standard- abweichung	P
6 t	20	27	1.350	0.330	40	52	1.300	0.453	0.5
6 n	20	26	1.300	0.473	16	20	1.250	0.204	0.7
7 tt	20	41	2.050	0.826	40	53	1.325	0.345	0.001 +++
7 n	20	39	1.950	0.189	46	19	1.187	0.125	0.001 +++
8 t	20	42	2.125	0.433	40	51	1.275	0.362	0.001 +++
8 n	20	39	1.950	0.473	16	19	1.187	0.239	0.001 +++
9 t	20	39	1.950	0.673	40	50	1.250	0.312	0.001 +++
9 n	20	26	1.300	0.375	16	21	1.313	0.473	1.0
10 t	20	30	1.500	0.289	40	53	1.325	0.426	0.1
Gesamt	180	319	1.713	0.316	264	338	1.280	0.054	0.001 +++

Die Versuchstiere MIT HALOTHANE setzen sich aus den Versuchen A,D,E und F zusammen.

Die Versuchstiere OHNE HALOTHANE wurden durch folgende Versuche belastet.

1.Preßluft	12std.	Hierbei wurde dieselbe Versuchsanordnung wie in den Versuchen A,D,E und F benutzt.
2.reinen Sauerstoff	12std.	
3.Sauerstoff-Lachgasgemisch	12std.	
4.Hungerversuche	bis 36std.	
5.Durstversuche	bis 36std.	

(Die Versuche 4 und 5 wurden im Tierstall durchgeführt)

Tab.20

ABORTIVE WIRKUNG VON HALOTHANE

VERSUCH	B		Nur Preßluft		A		0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.		2.0l/min (Flow)		12std.		2,0 l/min (Flow)		
	Versuchstag	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	
6t	4	6	1.500	0.577	8	10	1.250	0.462	0.5
6n	4	6	1.500	0.577	8	8	1.000	0.000	0.06
7t	4	4	1.000	0.000	8	16	2.000	0.000	0.001 +++
7n	4	5	1.250	0.500	8	17	2.125	0.353	0.00% +++
8t	4	4	1.000	0.000	8	14	1.750	0.426	0.01 ++
8n	4	4	1.000	0.000	8	19	2.375	0.517	0.001 +++
9t	4	4	1.000	0.000	8	17	2.125	0.353	0.001 +++
9n	4	4	1.000	0.000	8	14	1.750	0.426	0.01 ++
10t	4	6	1.500	0.577	8	10	1.250	0.462	0.5
Gesamt	36	43	1.194	0.234	72	125	1.736	0.450	0.001 +++

Tab.21

VERSUCH	B		Nur Preßluft		C		Sauerstoff 100%		Student t-Test
	12std.		2,0 l/min (Flow)		12std.		2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	Standard- abweichung	P
6t	4	6	1.500	0.577	4	15	1.250	0.500	0.6
6n	4	6	1.500	0.577	4	4	1.000	0.000	0.2
7t	4	4	1.000	0.000	4	4	1.000	0.000	1.0
7n	4	5	1.250	0.500	4	5	1.250	0.500	1.0
8t	4	4	1.000	0.000	4	8	2.000	0.000	0.001 +++
8n	4	4	1.000	0.000	4	6	1.500	0.577	0.2
9t	4	4	1.000	0.000	4	6	1.500	0.577	0.2
9n	4	4	1.000	0.000	4	4	1.000	0.000	1.0
10t	4	6	1.500	0.577	4	4	1.000	0.000	0.2
Gesamt	36	43	1.194	0.234	36	46	1.277	0.330	0.2

Tab.22

ABORTIVE WIRKUNG VON HALOTHANE

10.22

ABSCHEIDUNG WILSONS

VERSUCH	B		Nur Preßluft		D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂ = 100%		Student t-Test	
	12std.		2,0 l/min (Flow)			2,0 l/min (Flow)			
Versuchstag	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	Standard- abweichung	P
6t	4	6	1.500	0.577	4	4	1.000	0.000	0.2
6n	4	6	1.500	0.577	4	5	1.250	0.500	0.6
7t	4	4	1.000	0.000	4	13	3.250	0.500	0.001 +++
7n	4	5	1.250	0.500	4	7	1.750	0.500	0.3
8t	4	4	1.000	0.000	4	111	2.750	0.500	0.001 +++
8n	4	4	1.000	0.000	4	8	2.000	0.000	0.001 +++
9t	4	4	1.000	0.000	4	11	2.750	0.500	0.001 +++
9n	4	4	1.000	0.000	4	6	1.500	0.577	0.2
10t	4	6	1.500	0.577	4	5	1.250	0.500	0.6
Gesamt	36	43	1.194	0.234	36	70	1.944	0.764	0.001 +++

Tab.23

VERSUCH	B		Nur Preßluft		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test		
	12std.		2,0 l/min (Flow)			6std.			2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	Standard- abweichung	P	
6t	4	6	1.500	0.577	4	7	1.750	0.500	0.6	
6n	4	6	1.500	0.577	4	4	1.000	0.000	0.2	
7t	4	6	1.000	0.000	4	6	1.500	0.577	0.2	
7n	4	5	1.250	0.500	4	7	1.750	0.500	0.3	
8t	4	4	1.000	0.000	4	8	2.000	0.000	0.001+++	
8n	4	4	1.000	0.000	4	5	1.250	0.500	0.4	
9t	4	4	1.000	0.000	4	5	1.250	0.500	0.4	
9n	4	4	1.000	0.000	4	4	1.000	0.000	1.0	
10t	4	6	1.500	0.577	4	7	1.750	0.500	0.6	
Gesamt	36	43	1.194	0.234	36	53	1.472	0.349	0.001 +++	

Tab.24

ABORTIVE WIRKUNG VON HALOTHANE

Versuch	B		Nur Preßluft		R		1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.		2,0 l/min(Flow)		6std.		2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	Standard- abweichung	P
6t	4	6	1.500	0.577	4	5	1.250	0.500	0.6
6n	4	6	1.500	0.577	4	5	1.250	0.500	0.6
7t	4	4	1.000	0.000	4	6	1.500	0.577	0.2
7n	4	5	1.250	0.500	4	8	2.000	0.000	0.025 ++
8t	4	4	1.000	0.000	4	8	2.000	0.000	0.001 +++
8n	4	4	1.000	0.000	4	8	2.000	0.000	0.001 +++
9t	4	4	1.000	0.000	4	6	1.500	0.577	0.2
9n	4	4	1.000	0.000	4	4	1.000	0.000	1.0
10t	4	6	1.500	0.577	4	7	1.750	0.500	0.6
Gesamt	36	43	1.194	0.234	36	57	1.583	0.360	0.001 +++

Tab.25

GRUPPEN - VERGLEICH	a	b	Q	Standard- abweichung	a	b	Q	Standard- abweichung	Student t-Test
K-B	20	23	1.150	0.336	36	43	1.194	0.234	0.6
K-C	20	23	1.150	0.336	36	46	1.277	0.330	0.2
K-A	20	23	1.150	0.336	36	125	1.736	0.450	0.001 +++
K-D	20	23	1.150	0.336	36	70	1.944	0.764	0.001 +++
K-E	20	23	1.150	0.336	36	53	1.472	0.349	0.001 +++
K-F	20	23	1.150	0.336	36	57	1.583	0.360	0.001 +++

Tab.26 (Wirbelanomalien)

VERSUCH	B	Nur Preßluft		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		12 std	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	0.000	0.000	89	4.494	8.575	0.005 ++
6n	42	14.284	10.309	83	4.819	7.623	0.001+++
7t	54	1.851	3.158	95	6.841	11.628	0.005 ++
7n	38	0.000	0.000	84	3.571	9.254	0.02 +
8t	35	8.570	14.780	83	1.204	10.976	0.005 ++
8n	37	2.702	5.217	69	1.449	3.352	0.2
9t	40	0.000	0.000	65	3.076	4.335	0.001+++
9n	42	14.284	16.359	94	3.191	5.875	0.001+++
10t	41	0.000	0.000	87	22.988	35.037	0.001+++
Gesamt	362	4.695	5.809	750	5.940	6.398	0.01 ++

Tab.27

VERSUCH	B	NUR Preßluft		C	Sauerstoff 100%		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min(Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	0.000	0.000	39	14.285	21.442	0.001+++
6n	42	14.284	10.309	34	26.471	31.146	0.02 +
7t	54	1.851	3.158	44	4.545	10.571	0.1
7n	38	0.000	0.000	46	15.216	16.093	0.001+++
8t	35	8.570	14.780	41	0.000	0.000	0.001+++
8n	37	2.702	5.217	42	0.000	0.000	0.001+++
9t	40	0.000	0.000	37	2.702	4.832	0.001+++
9n	42	14.284	16.359	37	18.921	24.104	0.4
10t	41	0.000	0.000	46	28.261	40.809	0.001+++
Gesamt	362	4.695	5.809	362	12.154	10.434	0.001+++

Tab.28

(WIRBELANOMALIEN)

VERSUCH	B	Nur Preßluft		D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂ = 100%		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	0.000	0.000	37	5.405	15.740	0.1
6n	42	14.284	10.309	51	11.764	12.372	0.3
7t	54	1.851	3.158	35	2.857	11.775	0.6
7n	38	0.000	0.000	45	11.112	22.475	0.005 ++
8t	35	8.570	14.780	46	2.173	4.170	0.01 ++
8n	37	2.702	5.217	44	4.546	4.198	0.1
9t	40	0.000	0.000	33	3.030	4.667	0.001 +++
9n	42	14.284	16.359	35	37.142	10.455	0.001 +++
10t	41	0.000	0.000	45	28.888	26.683	0.001 +++
Gesamt	362	4.695	5.809	371	11.859	11.516	0.001 +++

Tab.29

VERSUCH	B	Nur Preßluft		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	0.000	0.000	43	2.325	4.274	0.005 ++
6n	42	14.284	10.309	47	0.000	0.000	0.001 +++
7t	54	1.851	3.158	40	0.000	0.000	0.001 +++
7n	38	0.000	0.000	51	0.000	0.000	1.0
8t	35	8.570	14.780	36	2.777	5.270	0.05 +
8n	37	2.702	5.217	43	9.303	11.135	0.005 ++
9t	40	0.000	0.000	48	8.332	14.585	0.001 +++
9n	42	14.284	16.359	45	13.335	8.928	0.8
10t	41	0.000	0.000	45	22.222	30.000	0.001 +++
Gesamt	362	4.695	5.809	398	6.532	7.239	0.001 +++

Tab. 30

WIRBELANOMALIEN

VERSUCH	B	Nur Preßluft		F	1,2 % 1,5 l 0,5 l	Halothane O ₂ N ₂ O	Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	0.000	0.000	49	4.021	5.923	0.001 +++
6n	42	14.248	10.309	40	0.000	0.000	0.001 +++
7t	54	1.851	3.158	27	0.000	0.000	0.005 ++
7n	38	0.000	0.000	42	4.761	9.228	0.005 ++
8t	35	8.570	14.780	42	2.380	4.614	0.02 +
8n	37	2.702	5.217	24	0.000	0.000	0.02 +
9t	40	0.000	0.000	35	17.142	13.699	0.001 +++
9n	42	14.284	16.359	39	5.127	8.288	0.005 ++
10 t	41	0.000	0.000	45	4.444	7.901	0.001 +++
Gesamt	362	4.695	5.809	343	4.372	4.728	0.4

Tab.31

VERS UCH	C	Sauerstoff 100%		A	0,8 % 1,5 l 0,5 l	Halothane O ₂ N ₂ O	Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12 std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	35	14.285	21.442	89	4.494	8.575	0.001 +++
6n	34	26.471	31.146	83	4.819	7.623	0.001 +++
7t	44	4.545	10.571	95	6.841	11.628	0.3
7n	46	15.216	16.093	84	3.571	9.254	0.001 +++
8t	41	0.000	0.000	83	1.204	10.976	0.5
8n	42	0.000	0.000	69	1.449	3.352	0.02 +
9t	37	2.702	4.832	65	3.076	4.335	0.7
9n	37	18.921	24.104	94	3.191	5.875	0.001 +++
10t	46	28.261	40.809	87	22.988	35.073	0.5
Gesamt	362	12.154	10.434	750	5.940	6.398	0.001 +++

Tab.32 WIRBELANOMALIEN

VERSUCH	D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂ = 100%		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student- t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	37	5.405	15.740	89	4.494	8.585	0.7
6n	51	11.764	12.372	83	4.819	7.632	0.001 +++
7t	35	2.857	15.775	95	6.841	11.628	0.1
7n	45	11.112	22.475	84	3.571	9.254	0.01. ++
8t	46	2.173	4.170	83	1.204	10.976	0.6
8n	44	4.546	4.198	69	1.449	3.352	0.001 +++
9t	33	3.030	4.667	65	3.079	4.335	0.975
9n	35	37.142	10.455	94	3.191	5.875	0.001 +++
10t	45	28.888	26.683	87	22.988	35.037	0.4
Gesamt	371	11.859	11.516	750	5.940	6.398	0.001 +++

Tab.33

VERSUCH	E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	6std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	43	2.325	4.274	89	4.494	8.575	0.2
6n	47	0.000	0.000	83	4.819	7.623	0.001 +++
7t	40	0.000	0.000	95	6.841	11.628	0.001 +++
7n	51	0.000	0.000	84	3.571	9.254	0.001 +++
8t	36	2.777	5.270	83	1.204	10.976	0.5
8n	43	9.303	11.135	69	1.449	3.352	0.001 +++
9t	48	8.332	14.585	65	3.076	4.335	0.01 ++
9n	45	13.335	8.928	94	3.191	5.875	0.001 +++
10t	45	22.222	30.000	87	22.988	35.073	0.9
Gesamt	398	6.532	7.239	750	5.940	6.398	0.2

Tab.34 WIRBELANOMALIEN

VERSUCH	F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	6std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	49	4.081	5.923	89	4.494	8.575	0.8
6n	40	0.000	0.000	83	4.819	7.623	0.001 +++
7t	27	0.000	0.000	95	6.841	11.628	0.005 ++
7n ²	42.761	4.761	9.228	84	3.571	9.254	0.5
8t ²	42.80	2.380	4.614	83	1.204	10.976	0.6
8n	24	0.000	0.000	69	1.449	3.352	0.05 +
9t	35	17.142	13.699	65	3.079	4.335	0.001 +++
9n	39	5.127	8.288	94	3.191	5.875	0.2
10t	45	4.444	7.901	87	22.988	35.037	0.001 +++
Gesamt	343	4.372	4.728	750	5.940	6.398	0.001 +++

Tab.35

VERSUCH	E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		F	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	6std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in%	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	43	2.325	4.274	49	4.081	5.923	0.2
6n	47	0.000	0.000	40	0.000	0.000	1.0
7t	40	0.000	0.000	27	0.000	0.000	1.0
7n	51	0.000	0.000	42	4.761	9.228	0.001 +++
8t	36	2.777	5.270	42	2.380	4.614	0.8
8n	43	9.303	11.135	24	0.000	0.000	0.001 +++
9t	48	8.332	14.585	35	17.142	13.699	0.01 ++
9n	45	13.335	8.928	39	5.127	8.288	0.001 +++
10t	45	22.222	30.000	45	4.444	7.901	0.001 +++
Gesamt	398	6.532	7.239	343	4.372	4.728	0.001 +++

a) Wirbelanomalien

Tab. 36

Gruppe	Feten- zahl	WIRBELANOMALIEN Mittel- wert	Standard- abweichung	Gruppe	Feten- zahl	WIRBELANOMALIEN Mittel- wert	Standard- abweichung	Student- tt-Test
K	231	1.185	3.754	A	750	5.940	6.398	0.001 +++
K	231	1.185	3.754	B	362	4.695	5.809	0.001 +++
K	231	1.185	3.754	C	362	12.154	10.434	0.001 +++
K	231	1.185	3.754	D	371	11.859	11.516	0.001 +++
K	231	1.185	3.754	E	398	6.532	7.239	0.001 +++
K	231	1.185	3.754	F	343	4.372	4.728	0.001 +++
B	362	4.695	5.809	A	750	5.940	6.398	0.01 ++
B	362	4.695	5.809	C	362	12.154	10.434	0.001 +++
B	362	4.695	5.809	D	371	11.859	11.516	0.001 +++
B	362	4.695	5.809	E	398	6.532	7.239	0.001 +++
** B	362	4.695	5.809	F	343	4.372	4.728	0.4
** C	362	12.154	10.434	A	750	5.940	6.398	0.001 +++

Tab.37

RIPPENANOMALIEN

78

VERSUCH	B	Nur Preßluft		A	0,8 % 1,5 % 0,5 % O ₂ N ₂	Halothane	Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	89	8.987	13.351	0.3
6n ^{1/2}	42	14.284	4.195	83	22.890	21.154	0.01 +++
7t	54	1.852	3.016	95	5.262	6.202	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	84	11.904	11.512	0.05 ++
8t	35	2.856	4.927	83	7.229	14.473	0.1
8n	37	27.027	25.263	69	17.391	17.862	0.025 +
9t	40	12.498	15.298	65	25.757	16.775	0.001 +++
9n ^{1/2}	42	45.240	27.657	94	48.933	35.326	0.6
10t	41	4.876	4.024	87	47.127	34.561	0.001 +++
Gesamt	362	13.535	15.573	750	21.860	16.101	0.001 +++

Tab.38

VERSUCH	B	Nur Preßluft		C	Sauerstoff =100%		Student t-Test
	12 std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	35	8.571	14.217	0.4
6n ^{1/2}	42	14.284	4.195	34	35.294	30.257	0.001 +++
7t ^{1/2}	54	1.852	3.016	44	27.274	33.801	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	46	60.869	28.383	0.001 +++
8t	35	2.856	4.927	41	14.632	14.866	0.001 +++
8n	37	27.027	25.263	42	23.810	18.417	0.6
9t	40	12.498	15.298	37	5.404	4.896	0.01 ++
9n	42	45.240	27.657	37	10.811	9.149	0.001 +++
10t	41	4.876	4.024	46	47.862	35.119	0.001 +++
Gesamt	362	13.535	15.573	362	27.347	18.275	0.001 +++

Tab.38 (b)

RIPPENANOMALIEN

VERSUCH	B	Nur Preßluft		D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	37	32.432	26.131	0.001 +++
6n	42	14.284	4.195	51	11.766	10.901	0.2
7t	54	1.852	3.016	35	28.570	20.541	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	45	8.890	12.714	0.7
8t	35	2.856	4.927	46	17.390	16.232	0.001 +++
8n	37	27.027	25.263	44	20.454	38.152	0.4
9t	40	12.498	15.298	33	12.122	8.813	0.95
9n	42	45.240	27.657	35	82.857	19.338	0.001 +++
10t	41	4.876	4.024	45	44.445	41.794	0.001 +++
Gesamt	362	13.535	15.573	371	27.493	21.054	0.001 +++

Tab.39

VERSUCH	B	Nur Preßluft		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	43	13.953	16.639	0.02 +
6n	42	14.284	4.195	47	8.511	9.840	0.001 +++
7t	54	1.852	3.016	40	4.999	4.621	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	51	3.920	4.562	0.005 ++
8t	35	2.856	4.927	36	19.443	16.965	0.001 +++
8n	37	27.027	25.263	43	32.556	23.224	0.4
9t	40	12.498	15.298	48	18.749	15.729	0.1
9n	42	45.240	27.657	45	57.777	18.486	0.02 +
10t	41	4.876	4.024	45	60.000	40.068	0.001 +++
Gesamt	362	13.535	15.573	398	24.370	20.415	0.001 +++

Tab.40 RIPPENANOMALIEN

80

Versuch	B	Nur Preßluft		F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min(Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	49	16.326	21.212	0.01 ++
6n	42	14.284	4.195	40	14.997	19.321	0.9
7t1.	54	1.852	3.016	27	7.404	0.301	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	42	33.332	25.637	0.001 +++
8t	35	2.856	4.927	42	9.522	12.121	0.005 ++
8n	37	27.027	25.263	24	24.998	21.635	0.8
9t	40	12.498	15.298	35	22.859	14.227	0.005 ++
* 9n	42	45.240	27.657	39	92.307	9.404	0.001 +++
10t	41	4.876	4.024	45	28.887	12.303	0.001 +++
Gesamt	362	13.535	15.573	343	28.278	24.355	0.001 +++

Tab.41

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		C	Sauerstoff 100%		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12 std	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	8.987	13.351	35	8.571	14.217	0.9
6n	83	22.890	21.154	34	35.294	30.257	0.02 ++
7t	95	5.262	6.202	44	27.274	33.801	0.001 +++
7n	84	11.904	11.512	46	60.869	28.383	0.001 +++
8t	83	7.229	14.473	41	14.632	14.866	0.01 ++
8n	69	17.391	17.862	42	23.810	18.417	0.1
9t	65	25.757	16.775	37	5.404	4.896	0.001 +++
9n	94	48.933	35.326	37	10.811	9.149	0.001 +++
10t	87	47.127	34.561	46	47.826	35.119	0.95
Gesamt	750	21.860	16.101	362	27.347	18.275	0.001 +++

Tab.42

RIPPENANOMALIEB.

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂ = 100%		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	8.987	13.351	37	32.432	26.131	0.001 +++
6n	83	22.890	21.154	51	11.776	10.901	0.001 +++
7t	95	5.262	6.202	35	28.570	20.541	0.001 +++
7n	84	11.904	11.512	45	8.890	12.714	0.2
8t	83	7.229	14.473	46	17.390	16.232	0.001 +++
8n	69	17.391	17.862	44	20.454	38.152	0.5
9t	65	25.757	16.775	33	12.122	8.813	0.001 +++
9n	94	48.933	35.326	35	82.857	19.338	0.001 +++
10t	87	47.127	34.561	45	44.445	41.794	0.7
Gesamt	750	21.860	16.101	371	27.493	21.054	0.001 +++

Tab.43

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	8.987	13.351	43	13.953	16.639	0.1
6n	83	22.890	21.154	47	8.511	9.840	0.001 +++
7t	95	5.262	6.202	40	4.999	4.621	0.9
7n	84	11.904	11.512	51	3.920	4.562	0.001 +++
8t	83	7.229	14.473	36	19.443	16.965	0.001 +++
8n	69	17.391	17.862	43	32.556	23.224	0.001 +++
9t	65	25.757	16.775	48	18.749	15.729	0.02 +
9n	94	48.933	35.326	45	57.777	18.486	0.2
10t	87	47.127	34.561	45	60.000	40.068	0.1
Gesamt	750	21.860	16.101	398	24.370	24.370	0.1

Tab.44 RIPPENANOMALIEN

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	8.987	13.351	49	16.326	21.212	0.02
6n	83	22.890	21.154	40	14.997	19.321	0.05 +
7t	95	5.262	6.202	27	7.404	0.301	01
7n	84	11.904	11.512	42	33.332	25.637	0.001+++
8t	83	7.229	14.473	42	9.522	12.121	0.4
8n	69	17.391	17.862	24	24.998	21.635	0.1
9t	65	25.757	16.775	35	22.859	14.227	0.4
9n	94	48.933	35.326	39	92.307	9.404	0.001+++
10t	87	47.127	34.561	45	28.887	12.303	0.001+++
Gesamt	750	21.860	16.101	343	28.278	24.355	0.001+++

Tab.45

VERSUCH	F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	6std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	49	16.326	21.212	43	13.953	16.639	0.6
6n	40	14.997	19.321	47	8.511	9.840	0.05 +
7t	27	7.404	0.301	40	4.999	4.621	0.01 ++
7n ⁴²	42	33.332	25.637	51	3.920	4.562	0.001 +++
8t	42	9.522	12.121	36	19.443	16.965	0.005 ++
8n	24	24.998	21.635	43	32.556	23.224	0.2
9t	35	22.859	14.227	48	18.749	15.729	0.3
9n	39	92.307	9.404	45	57.777	18.486	0.001 +++
10t	45	28.887	12.303	45	60.000	40.068	0.001 +++
Gesamt	343	28.278	24.355	398	24.370	20.415	0.02 +

b) Rippenanomalien

Tab. 46

Gruppe	Feten- zahl	RIPPENANOMALIEN		Gruppe	Feten- zahl	RIPPENANOMALIEN		Student t-Test
		Mittel- wert	Standard- abweichung			Mittel- wert	Standard- abweichung	
** K	231	11.687	16.347	B	362	13.535	16.573	0.2
B	362	13.535	15.573	A	750	21.860	16.101	0.001 +++
B	362	13.535	15.573	C	362	27.347	18.275	0.001 +++
B	362	13.535	15.573	D	371	27.493	21.054	0.001 +++
B	362	13.535	15.573	E	398	24.370	20.415	0.001 +++
B	362	13.535	15.573	* F	343	28.278	24.355	0.001 +++
A	750	21.860	16.101	C	362	27.347	18.275	0.001 +++
A	750	21.860	16.101	D	371	27.493	21.054	0.001 +++
** A	750	21.860	16.101	E	398	24.370	20.415	0.1
A	750	21.860	16.101	F	343	28.278	24.355	0.001 +++
** F	343	28.278	24.355	E	398	24.370	20.415	0.02 +

Tab.47 GESAMTANOMALIEN

VERSUCH	B	Nur Preßluft		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O	Student t-Test	
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6 t	33	6.059	6.740	89	13.481	13.042	0.005 ++
6n	42	23.807	14.912	83	26.506	23.966	0.6
7t	54	3.703	3.476	95	11.578	12.636	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	84	14.286	16.986	0.025 ++
8t	35	11.427	19.706	83	7.229	14.473	0.2
8n	37	29.730	22.700	69	18.840	18.237	0.01 ++
9t	40	12.498	15.298	65	27.272	14.622	0.001 +++
9n	42	47.568	28.723	94	49.998	35.720	0.7
10t	41	4.876	4.024	87	64.367	32.416	0.001 +++
Gesamt	362	16.291	14.081	750	26.264	18.665	0.001 +++

Tab.48

VERSUCH	B	Nur Preßluft		C	Sauerstoff 100%		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	35	20.001	31.520	0.02 +
6n	42	23.807	14.912	34	38.235	27.721	0.005 ++
7t	54	3.703	3.476	44	27.274	33.801	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	46	60.868	28.384	0.001 +++
8t	35	11.427	19.706	41	14.632	14.866	0.5
8n	37	29.730	22.700	42	23.810	18.471	0.3
9t	40	12.498	15.298	37	8.106	8.889	0.2
9n	42	47.568	28.723	37	24.326	21.900	0.001 +++
10t	41	4.876	4.024	46	56.522	42.509	0.001 +++
Gesamt	362	16.291	14.081	362	31.491	17.593	0.001 +++

Tab.49

GESAMTANOMALIEN

VERSUCH	B	Nur Preßluft		D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	37	35.135	26.522	0.001 +++
6n	42	23.807	14.912	51	17.646	12.514	0.05 +
7t	54	3.703	3.476	35	31.427	19.813	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	45	20.002	21.557	0.005 ++
8t	35	11.427	19.706	46	19.564	19.529	0.1
8n	37	29.730	22.700	44	22.728	37.022	0.4
9t	40	12.498	15.298	33	12.122	8.813	0.95
9n	42	47.568	28.723	35	91.428	21.304	0.001 +++
10t	41	4.876	4.024	45	53.333	36.793	0.001 +++
Gesamt	362	16.291	14.081	371	32.614	22.376	0.001 +++

Tab.50

Versuch	B	Nur Preßluft		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	43	16.279	20.473	0.01 ++
6n	42	23.807	14.912	47	8.511	9.840	0.001 +++
7t	54	3.703	3.476	40	4.999	4.621	0.2
7n	38	7.894	6.739	51	3.920	14.562	0.005 ++
8t	35	11.427	19.706	36	22.220	18.638	0.02 +
8n	37	29.730	22.700	43	34.881	24.836	0.4
9t	40	12.498	15.298	48	22.914	22.261	0.02 +
9n	42	47.568	28.723	45	62.223	22.033	0.01 ++
10t	41	4.876	4.024	45	60.000	40.068	0.001 +++
Gesamt	362	16.291	14.081	398	26.129	21.077	0.001 +++

TAB.51

GESAMTANOMALIEN

VERSUCH	B	Nur Preßluft		F	1,2 % Halothane 1,5 1 O ₂ 0,5 1 N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	33	6.059	6.740	49	20.407	21.288	0.001 +++
6n	42	23.807	14.912	40	14.997	19.321	0.025 +
7t	54	3.703	3.476	27	7.404	0.301	0.001 +++
7n	38	7.894	6.739	42	33.332	25.637	0.001 +++
8t	35	11.427	19.706	42	11.903	11.035	0.9
8n	37	29.730	22.700	24	24.998	21.635	0.5
9t	40	12.498	15.298	35	37.142	20.566	0.001 +++
9n 2	42	47.568	28.723	39	92.307	9.404	0.001 +++
10t	41	4.876	4.024	45	28.887	12.303	0.001 +++
Gesamt	362	16.291	14.081	343	30.610	23.893	0.001 +++

Tab.52

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 1 O ₂ 0,5 1 N ₂ O		C	Sauerstoff 100%		Student t-Test
	12std	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (FLOW)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	13.481	13.042	35	20.001	31.520	0.2
6n	83	26.506	23.966	34	38.235	27.721	0.025 +
7t	95	11.578	12.636	44	27.274	33.801	0.001 +++
7n	84	14.286	16.986	46	60.868	28.384	0.001 +++
8t	83	7.229	14.473	41	14.632	14.866	0.01 ++
8n	69	18.840	18.237	42	23.810	18.417	0.2
9t	65	27.272	14.622	37	8.106	8.889	0.001 +++
9n	94	49.998	35.720	37	24.326	21.900	0.001 +++
10t	87	64.367	32.416	46	56.522	42.509	0.3
Gesamt	750	26.264	18.655	362	31.491	17.593	0.001 +++

Tab.53

GESAMTANOMALIEN

87

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		D	0,8 % Halothane 2,0 l O ₂ = 100%		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	13.481	13.042	37	35.135	26.522	0.001 +++
6n	83	26.506	23.966	51	17.646	12.514	0.02 +
7t	95	11.578	12.636	35	31.427	19.813	0.001 +++
7n	84	14.286	16.986	45	20.002	21.557	0.1
8t	83	7.229	14.473	46	19.564	19.529	0.001 +++
8n	69	18.840	18.237	44	22.728	37.022	0.5
9t	65	27.272	14.622	33	12.122	8.813	0.001 +++
9n	94	49.998	35.720	35	91.428	21.304	0.001 +++
10t	87	64.367	32.416	45	53.333	36.793	0.1
Gesamt	750	26.264	18.655	381	32.614	22.376	0.001 +++

Tab.54

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	13.481	13.042	43	16.279	20.473	0.4
6n	83	26.506	23.966	47	8.511	9.340	0.001 +++
7t	95	11.578	12.636	40	4.999	4.621	0.005 ++
7n	84	14.286	16.986	51	3.920	4.562	0.001 +++
8t	83	7.229	14.473	36	22.220	18.638	0.001 +++
8n	69	18.840	18.237	43	34.881	24.336	0.001 +++
9t	65	27.272	14.622	48	22.914	22.261	0.3
9n	94	49.998	35.720	45	62.223	22.033	0.05 +
10t	87	64.367	32.416	45	60.000	40.068	0.5
Gesamt	750	26.264	18.655	398	26.129	21.077	0.95

Tab.55

GESAMTANOMALIEN

VERSUCH	A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	89	13.481	13.042	49	20.407	21.288	0.02 +
6n	83	26.506	23.966	40	14.997	19.321	0.01 ++
7t	95	11.578	12.636	27	7.404	0.301	0.1
7n	84	14.286	16.986	42	33.332	27.637	0.001 +++
8t	83	7.229	14.473	42	11.903	11.035	0.1
8n	69	18.840	18.237	24	24.998	21.635	0.2
9t	65	27.272	14.622	35	37.142	20.566	0.01 ++
9n	94	49.998	35.720	39	92.307	9.404	0.001 +++
10t	87	64.367	32.416	45	28.887	12.303	0.001 +++
Gesamt	750	26.264	18.655	343	30.610	23.893	0.005 ++

Tab.56

VERSUCH	E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	6std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	43	16.279	20.473	49	20.407	21.288	0.4
6n	47	8.511	9.840	40	14.997	19.321	0.05 +
7t	40	4.999	4.621	27	7.404	0.301	0.01 ++
7n	51	3.920	4.562	42	33.332	25.637	0.001 +++
8t	36	22.220	18.638	42	11.903	11.035	0.005 ++
8n	43	34.881	24.836	24	24.998	21.635	0.2
9t	48	22.914	22.261	35	37.142	20.566	0.005 +++
9n	45	62.223	22.033	39	92.307	9.404	0.001 +++
10t	45	60.000	40.068	45	28.887	12.303	0.001 +++
Gesamt	398	26.129	21.077	343	30.610	23.893	0.01 ++

c) Gesamtanomalien

Tab. 57

Gruppe	Feten- zahl	Gesamtanomalien		Gruppe	Feten- zahl	Gesamtanomalien		Student t-Test
		Mittel- wert	Standard- abweichung			Mittel- wert	Standard- abweichung	
K	231	11.687	16.047	B	362	16.291	14.081	0.001 +++
B	362	16.291	14.081	A	750	26.264	18.665	0.001 +++
B	362	16.291	14.081	C	362	31.491	17.593	0.001 +++
B	362	16.291	14.081	D	371	32.614	22.376	0.001 +++
B	362	16.291	14.081	E	398	26.129	21.077	0.001 +++
B	362	16.291	14.081	F	343	30.610	23.893	0.001 +++
A	750	26.264	18.655	C	362	31.491	17.593	0.001 +++
A	750	26.264	18.655	D	371	32.614	22.376	0.001 +++
A	750	26.264	18.655	E	398	26.129	21.077	0.96
A	750	26.264	18.655	F	343	30.610	23.893	0.005 ++
E	398	26.129	21.077	F	343	30.610	23.893	0.01 ++

Tab.58

ANOMALIENQUOTE

90

VERSUCH	B	Nur Preßluft		A	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	37	16.214	8.582	92	16.302	11.438	0.975
6n	43	25.580	16.947	89	30.681	25.118	0.3
7t	54	3.703	3.476	96	12.499	12.829	0.001 +++
7n	45	22.776	28.708	85	15.294	17.045	0.1
8t	36	13.886	18.256	83	7.229	14.473	0.05 +
8n	39	33.334	20.306	86	34.887	30.124	0.8
9t	41	14.284	14.172	78	39.239	21.385	0.001 +++
9n	42	47.620	28.753	96	51.040	36.051	0.6
10t	46	15.271	14.791	89	65.169	32.011	0.001 +++
Gesamt	383	20.914	12.423	795	30.341	18.429	0.001 +++

Tab.59

Versuch	B	Nur Preßluft		C	Sauerstoff 100 %		Student t-Test
		12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	37	16.214	8.582	35	20.001	31.520	0.5
6n	43	25.580	16.947	34	38.235	27.721	0.1
7t	54	3.703	3.476	45	28.889	33.657	0.001 +++
7n	45	22.776	28.708	48	62.499	26.794	0.001 +++
8t	36	13.886	18.256	45	22.220	16.096	0.05 +
8n	39	33.334	20.306	42	23.810	18.417	0.05 +
9t	41	14.284	14.172	43	20.930	21.365	0.1
9n	42	47.620	28.753	44	36.364	24.613	0.1
10t	46	15.217	14.791	48	58.334	42.497	0.001 +++
Gesamt	383	20.914	12.423	384	35.454	15.626	0.001 +++

Tab.60

ANOMALIENQUOTE

91

VERSUCH	B	Nur Preßluft		D	0,8 % Halothane 2.0 l O ₂		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		12std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	37	16.214	8.582	44	45.453	28.452	0.001 +++
6n	43	25.580	16.947	52	19.230	14.267	0.05 +
7t	54	3.703	3.476	43	44.184	30.215	0.001 +++
7n	45	22.776	28.738	46	21.740	19.787	0.9
8t	36	13.886	18.256	46	19.564	19.529	0.2
8n	39	33.334	20.306	47	27.660	38.273	0.5
9t	41	14.284	14.172	34	14.707	12.285	0.9
9n	42	47.620	28.753	36	91.666	21.047	0.001 +++
10t	46	15.217	14.791	45	53.333	36.793	0.001 +++
Gesamt	383	20.914	12.423	393	36.386	21.836	0.001 +++

Tab.61

VERSUCH	B	Nur Preßluft		E	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)		
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t	37	16.214	8.582	45	20.001	17.746	0.3
6n	43	25.580	16.947	47	8.511	9.840	0.001 +++
7t	54	3.703	3.476	42	9.522	9.868	0.001 +++
7n	45	22.776	28.708	52	5.768	6.334	0.001 +++
8t	36	13.886	18.256	36	22.220	18.638	0.1
8n	39	33.334	20.306	45	37.776	26.611	0.4
9t	41	14.284	14.172	49	24.487	22.412	0.02 +
9n	42	47.620	28.753	46	63.044	19.863	0.005 ++
10t	46	15.217	14.791	45	60.000	40.068	0.001 +++
Gesamt	383	20.914	12.423	407	27.763	20.428	0.001 +++

Tab.62 ANOMALIENQUOTE

VERSUCH	B			F	1,2 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O		Student t-Test
	12std.	Nur Preßluft 2,0 l/min (Flow)			6std.	2,0 l/min (Flow)	
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P
6t.	37	16.214	8.582	51	23.530	21.607	0.1
6n	43	25.580	16.947	43	20.929	20.535	0.3
7t	54	3.703	3.476	36	30.553	40.664	0.001 +++
7n	45	22.776	28.708	44	36.365	25.330	0.02 +
8t	36	13.886	18.256	43	13.951	10.709	0.99
8n	39	33.334	20.306	29	37.930	25.384	0.5
9t	41	14.284	14.172	37	40.540	15.235	0.001 +++
9n	42	47.620	28.753	39	92.357	9.362	0.001 +++
10t	46	15.217	14.791	45	28.887	12.303	0.001 +++
Gesamt	383	20.914	12.423	367	35.154	21.324	0.001 +++

Tab.63

VERSUCH	E			F	1,2 % Halothane			Student t-Test
	0,8 % Halothane 1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O				1,5 l O ₂ 0,5 l N ₂ O			
	6std.	2,0 l/min (Flow)		6std.	2,0 l/min (Flow)			
Versuchstag	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	Feten- zahl	Anomalien in %	Standard- abweichung	P	
6t	45	20.001	17.746	51	23.530	21.607	0.4	
6n	47	8.511	9.840	43	20.929	20.535	0.001 +++	
7t	42	9.522	9.868	36	30.553	40.664	0.005 ++	
7n	52	15.768	6.334	44	36.365	25.330	0.001 +++	
8t	36	22.220	18.638	43	13.951	10.709	0.02 ++	
8n	45	37.776	26.611	29	37.930	25.384	0.99	
9t	49	24.487	22.412	37	40.540	15.235	0.001 +++	
9n	46	63.044	19.863	39	92.357	9.362	0.001 +++	
10t	45	60.000	40.068	45	28.887	12.303	0.001 +++	
Gesamt	407	27.763	20.428	367	35.154	21.324	0.001 +++	

d) Anomalienquote

Tab. 64

Gruppe	Feten- zahl	ANOMALIENQUOTE		Gruppe	Feten- zahl	ANOMALIENQUOTE		Student t-Test
		Mittel- wert	Standard- abweichung			Mittel- wert	Standard- abweichung	
K	242	15.970	17.398	B	383	30.914	12.423	0.001 +++
B	383	20.914	12.423	A	795	30.341	18.429	0.001 +++
B	383	20.914	12.423	C	384	35.454	15.626	0.001 +++
B	383	20.914	12.423	D	393	36.386	21.836	0.001 +++
B	383	20.914	12.423	E	407	27.763	20.428	0.001 +++
B	383	20.914	12.423	F	367	35.154	21.324	0.001 +++

Adler N.T. Zoloth S.R.

Copulatory Behavior Can Inhibit Pregnancy in Female Rats.
Science: Vol. 168; 1480 (1970)

Baethke R., Müller B.

Untersuchung zur embryotoxischen Wirkung von Phenacetin
im chronischen Versuch an Ratten.
Klin. Wochenschrift 43; No.7; 364 (1965)

Barry K.G. et al.

Prevention of Surgical Oliguria and Renal-Hemodynamic
Suppression by Sustained Hydration.
New.Engl.J. Med. 270; 1371; (1964)

Barth L., Meyer M.

Moderne Narkose
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 98 (1965)

Barton J.M.D.

Jaundice and Halothane
Lancet 1; 1097 (1963)

Basford A., Fink B.R.

The Teratogenicity of Halothane in the Rat
Anesthesiology 29; 1167 (1968)

Bennike K., Hagelsten J., Hansen E.

Leberstörungen nach Halothanenarkosen - post oder propter?
Anaesthesist 13; 289 (1964)

Black G.W.

A review of the Pharmacology of Halothane
Brit.J.Anaesth. 37; 68 (1965)

Blackmore W.P. et al.

Renal and Cardiovascular Effects of Halothane
Anesthesiology 21; 631 (1960)

Böhl K.F.

Hunger und Durst als Mißbildungsursachen bei der Ratte
Vorstudie zur experimentellen Prüfung von Inhalationsnarkotika.
Inaugural - Dissertation (1972) München

Brinsmade A.D.

Entwicklungsstörungen am Kaninchenembryo nach Glucosemangel
beim trächtigen Muttertier.

Beitr. path. Anat. 117; 140 (1957)

Bryce-Smith R., O'Brien R.

Halothane: A nonExplosive Volatile Anaesthetics

Brit. med. J. 2; 969 (1956)

Bryce-Smith R., O'Brien

Some Observations on Halothane

Proc. Roy. Soc. Med. 50; 193 (1957)

Bunker J.P. Blumenfeld C.M.

Liver Nekrosis Following Halothane Anaesthesia.

Cause or Coincidence?

New. Engl. J. Med. 268; 531 (1963)

Burnap T.K. et al.

Anaesthetic Circulatory and Respiratory Effects of Halothane

Anesthesiology 19; 307 (1958)

Chamberlain G.

Liver Damage Following Halothane anaesthesia.

Brit. Med. J. 1; 1524 (1963)

Chomette G.

Entwicklungsstörungen nach Insulinschock beim trächtigen
Kaninchen.

Beitr. path. Anat. 115; 439 (1955)

Cohlan S. G.

Excessive Intake of Vitamin A as a Cause of Congenital
Anomalies in the Rat.

Science 117; 533 (1953)

Cohlan S.G.

Congenital Anomalies in the Rat Produced by Excessive Intake
of Vitamin A During Pregnancy.

Pediatrics 13; 556 (1954)

Colgan F.J.

Performance of Lungs and Bronchi During Inhalation
Anaesthesia
Anesthesiology 26; 778 (1965)

Conney et al.

Drug induced Changes in Steroid Metabolism
Ann. N.Y. Acad. Sci. 123; 98 (1965)

Crary D.

Modified Benzyl-Alcohol-Clearing of Alizarin Specimens
without Loss of Flexibility.
Stain. Techn. 37; 124 (1962)

Danforth C.H., Center E.

Nitrogen Mustard as a Teratogenic Agent in the Mouse.
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 86; 705 (1954)

Deacon A.L.

Liver Damage after Halothane
Brit. Med. J. 2; 56 (1953)

Degenhardt K.H.

Durch O₂-Mangel induzierte Fehlbildungen der Axialgradienten
bei Kaninchen.
Zeitschr. für Naturforsch. 9; 530 (1954)

Dubios A.B.

Oxygen Toxicity
Anesthesiology 23; 473 (1962)

Duncan W.A.M., Raventos J.

Pharmacogenetics of Halothane Anaesthesia
Brit. J. Anaesthesia 31; 302 (1959)

Edwards M.J.

Congenital Malformations in the Rat Following Induced
Hyperthermia During Gestation.
Arch. Path. 84; 42 (1967)

Edwards M.J.

Congenital Defects in Guinea Pigs: Prenatal Retardation of Brain
Growth of Guinea Pigs Following Hyperthermia during Gestation.
Arch. Path. 84; 42 (1967)

F D A

Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation
of Drugs for Human use.

Washington (1966)

Fink B.R., Shepard T.H. Blandau R.J.

Teratogenic Activity of Nitrous Oxide

Nature Vol. 214; 146 (1967)

Fink B.R., Kenny G.E.

Effect of Halothane on Cell Culture Metabolism.

Williams and Wilkins Co. Baltimore (1968)

Frohberg H.

Teratogenitätsversuche zur Feststellung der sensiblen Phase
der Trächtigkeit an Mäusen.

Naunyn.-Schmiedeberg Arch. Exp. Path. Pharm. 263; 210 (1969)

Giroud A., Martinet M.

Teratogenese par haute doses de vitamin A on function des
stades du developement

Gottschewski G.

Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach teratogenen
Wirkungen von Medikamenten auf den menschlichen Embryo bei-
tragen?

Arzneimittelforschung 15; Heft 2 (1965)

Gottschewski G.

Das Entstehen bestimmter äußerer Mißbildungen als Folge
exogener Reize beim Säugetier.

Med. Welt Nr. 50 (1963)

Gras et al.

Modificaciones de la función renal durante anestesia
general con Fluothane.

Rev. Chil. Anest. 3; 205 (1963)

Grote W. Lennartz H.

Teratogene Wirkung von Hypothermie im Tierversuch

Deutsch. med. Wschr. 32; 1527 (1968)

Haskin D.

Some Effects of Nitrogen Mustard on the Developement of
External Body Form in the Fetal Rat.
Anatom. Rec. 102; 493 (1948)

Ingalls T.H. et al.

Experimental Production of Congenital Anomalies
New. Engl. J. of Med. 13; Nov. (1952)

Ingalls T.H. et al.

Principles Governing the Genesis of Congenital Malformations
Induced in Mice by Hypoxia.
The New Engl. J. of Med. 257; No 23 (1957)

Johnstone M.

Human Cardiovascular response to Fluothane anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 13; 39 (1956)

Kalter H.

Experimental Mammalian Teratogenesis, a Study of Galacto-
flavin-Induced Hydrocephalus in Mice.
Journal of Morphology 112; No. 3 (1963)

Kreybig T. Brock N.

Experimenteller Beitrag zur Prüfung teratogener Wirkungen
von Arzneimitteln an der Laboratoriumsratte.
Nauny.-Schmiedeb. Arch. exp. Path. und Pharm. 249; 117 (1964)

Kreybig T.

Kritische Phasen der Embryonalentwicklung bei der Ratte in
ihrer Bedeutung für die Prüfung teratogener Wirkungen.
Nauny.-Schmiedeb. Arch.exp. Path. und Pharm. 247; No. 4 (1964)

Kreybig T. Brock N.

Allgemeine Grundlagen: Normale Embryonalentwicklung von
Ratte und Meerschweinchen.
Arzneimittel-Forsch.(Drug Research) 14; 655 (1964)

Kreybig T.

Zur Wirkung von Teratogenen auf frühe Stadien der vorgeburt-
lichen Entwicklung der Ratte.
Nauny.-Schmiedeb. Arch. exp. Path. und Pharm. 252; 196 (1965)

Kreybig T.

Die teratogene Wirkung von Cyclophosphamid während der embryonalen Entwicklungsphase bei der Ratte.

Naunyn.-Schmiedeberg. Arch. exp. Path. und Pharm. 252; 173 (1965)

Kreybig T., Hackenberger I.

Vergleichende teratologische Untersuchungen bei der Maus und bei der Ratte.

Arzneimittel-Forsch. 15; 1456 (1965)

Kreybig T.

Extremitätenmißbildungen im Tierexperiment

Arzneimittel-Forsch. 15; 1213 (1965)

Kreybig T., Schmidt W.

Zur chem. Teratogenese bei der Ratte

Arzneimittel-Forschung 16; No. 8 (1966)

Kreybig T., Schmidt W.

Chemisch induzierte Fetopathien bei der Ratte.

Arzneimittel-Forsch. 17; No. 9 (1967)

Kreybig T., Preussmann R., Kreybig I.

Chemische Konstitution und teratogene Wirkung bei der Ratte

Arzneimittel-Forsch. 19; No. 7 (1969)

Kreybig T.

Carcinogenese und Teratogenese

Arzneimittel-Forsch. 20; 591 (1970)

Kreybig T., Kreybig I.

Allgemeine Grundlagen der Methodik des teratologischen Tierexperiments.

Arzneimittel-Forsch. 17; 390 (1967)

Landauer W., Clark E.

J. Exptl. Zool. 151; 245 (1962)

J. exptl. Zool. 151; 253 (1962)

Lancet 1 Editorial (1969) / 1

Lanne P., Petter W.

Canibalism in Rats and Mice

Proc. Roy. Soc. Med. 1295-1296 (1961)

Mazz R. et al.

Renal Function During Anesthesia and Surgery.

I. The Effects of Halothane Anesthesia.

Anesthesiology 24; 279 (1963)

Meridith N., Runner

General Mechanism of Teratogenesis

In Principles and Techniques Edited by J. Wilson and J. Warkany.

The University of Chicago Press (1968)

Millar R.A., Biscoe T.J.

Preganglionic Sympathetic Activity and the Effects of
Anaesthetics.

Brit. J. Anaesth., 37; 804 (1968)

Morris L.E., Feldmann S.A.

Influence of Hypercarbia and Hypertension upon Liver
Damage Following Halothane Anaesthesia

Anesthesia 18; 32 (1963)

Nelson M.M., Asling C.W., Evans H.M.

Production of Multiple Congenital Abnormalities in Young by
Maternal Oteroylglutamic Acid Deficiency During Gestation

J. Nature 48; 61 (1952)

Nelson M.M. et al.

Multiple Congenital Abnormalities in the Rat Resulting from
Riboflavine Deficiency Induced by the Antimetabolite Galactoflavin

J. Nutrion 50; 125 (1956)

Nelson M. et al.

Teratogenic Effects of Pantothenic Acid Deficiency in the Rat

J. Nutrion 62; 395 (1957)

Nikki P., Tammisto T.

Halothane Induced Heat Lost and Shivering in Rats

Act. Anaesth. Scand. 12, 3; 125 (1968)

Nilsson L.

Teratogenic Studies on Nice with an Antiphlogistic Substance

Arzneimittel-Forsch. 17; 781 (1967)

Parish H.M., Kidder

Demartment of Toxikology and Pathology International Research
Center

Regensburg: Teratology Report SQ 18, 506 Phase II Study in Rats

Pausch H.

Die Teratogene Wirkung von Lachgas an der Ratte
München (1972)

Peters S., Straßburg M.

Stress als teratogener Faktor

Arzneimittel-Forsch. 19; No. 7 (1969)

Raventòs J.

The Action of Halothane: A New volatile anaesthetic

Brit. J. Pharmacol. 11; 394 (1956)

Raventòs J., Lemon P.G.

The Impurities in Fluothane: Their biological Properties

Brit. J. Anaesth. 37; 716 (1965)

Scholler K.

Elektron-mikroskopie und autoradiographische Untersuchung über den Effekt von
Halothan und Chloroform auf Leberzellen.

Acta anaesthesiologica Scandinavica (1968)

Schön und Steen

Anästhesist 17; 8 (1968)

Smith B.

The Effects on Foetal Development of Freezing Pregnant
Hamsters.

J. Embryol. Exp. Morph. 53; 11 (1957)

Smith B. et al.

Investigation into the Teratogenic Effect of Anesthetic Agents:
The Fluorinated Agents

Anesthesiology 26; 260 (1965)

Smithells R.

Congenital Malformations

Repr. fr. Postgrad. med. J. 43; 170 (1967)

Stier A.

Zur Frage der Stabilität von Halothane im Stoffwechsel
Naturwissenschaften 51; 65 (1964a)

Stier A.

Trifluoroacetic Acid as Metabolite of Halothane
Biochem. Pharmacol. 13; 1544 (1964b)

Stier A., Alter H.

Urinary Excretion of Bromide in Halothane Anesthesia.
Anest. and Analg. 43; 723 (1964)

Stier A., Gerth J.

Zum Stoffwechsel von Halothane
Arch. exp. Pathologie Pharmacol. 250; 284 (1965)

Stier A., Alter H.

Stoffwechselprodukte des Halothane im Urin
Anaesthesist 15; 1544 (1966)

Suckling C.

Some Chemical and Physical Factors in the Developement
of Fluothane.
Brit. J. Anaesth. 29; 466 (1957)

Thalhammer O.

Exogene Bildungsfehler durch Lostinjektionen bei der
graviden Maus.
Zschr. Kinderhk. 761 (1955)

Thauer R.

Progr. Surg. (Basel) 2; 74 (1962)

Van Dyke R., Chenoweth M.

Metabolism of Volatile Anesthetics
I. Conversion in vivo several anesthetics to CO₂ and chloride.
Biochem. Pharmacol. 13; 1239 (1964)

Virtue R. et al.

Observation during Experimental and Clinical Use of Fluothane
Anesthesiology 19; 478 (1958)

Warkany J.

Appearance of Skeletal Abnormalities in the offspring of
Rats reared on a Deficient Diet.

Science 92; 383 (1940)

Warkany J., Nelson R.

Skeletal Abnormalities in Offspring of Rats Reared on
Deficient Diets

Anat. Rec. 79; 83 (1941)

Warkany J.

Development of Experimental Mammalian Teratology
In Teratology Principles and Techniques Edited by
J. Wilson and J. Warkany.

The University of Chicago Press (1968)

Warkany J., Schaffenberg er E.

Congenital Malformation Induced in Rats by roentgeb.Rays.

Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. 57; 455-463 (1947)

Werthemann A., Reiniger A.

Acta Anatomy 11; 329 (1950)

Wissenschaftliche Tabellen

Documenta Geigy, 6. Auflage, Geigy A.G. Basel

Witschi E.

Prenatal Vertebrate Developement

Biological Handbooks Washington (1962)

WHO Technical Report Series 364

Principles for The Testing of Drug for Teratogenicity

In: Die Pharmazeutics e Industrie 29; 759 - 763

Wyant G. et al.

Cardiovascular Effects of Halothane

Cand. Anaesth. Soc. J. 5; 384 (1958)

Herrn Prof. Dr. med. Holle danke ich, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte sowie für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke danke ich für sein ständiges Interesse an meiner Arbeit und seinen wertvollen Hinweisen und Anregungen.

Ebenso danke ich Miss H. M. Parish und Herrn Dr. Kidder (Leiter der Toxikologieabteilung der Chem. Fabrik Heyden in Regensburg) durch deren Hilfe mir der notwendige Einblick in die moderne Arzneimittelforschung verschafft wurde.

Lebenslauf

Am 19.11.1942 wurde ich, Hans-Georg Heinrich, als Sohn der Eheleute Paul Heinrich und Elisabeth Heinrich, geb. Golla, in Breslau geboren, Die Volksschule besuchte ich in Wolfsburg. Die Reifeprüfung legte ich 1965 am Collegium Josephinum in Bonn ab.

Zunächst studierte ich ein Jahr Maschinenbau, ehe ich mich im Sommer 1966 dem Medizinstudium zuwandte. 1969 - 1971 beschäftigte ich mich beinah ausschließlich mit der vorliegenden Doktorarbeit, ehe ich 1972 das Staatsexamen ablegte.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im Kreiskrankenhaus Weilheim. Zur Zeit bin ich im Westkrankenhaus in Augsburg auf der medizinischen Abteilung beschäftigt.

